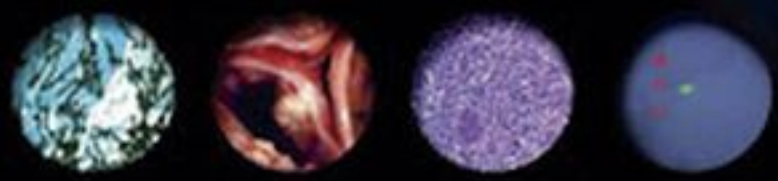
Aprende de una forma nueva con **Student Consult**

Robbins
PATOLOGÍA HUMANA

DÉCIMA EDICIÓN

booksmedicos.org



KUMAR
ABBAS
ASTER

ELSEVIER

Robbins

PATOLOGÍA HUMANA

Robbins
PATOLOGÍA HUMANA

DÉCIMA EDICIÓN

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath
Alice Hogge and Arthur A. Baer Distinguished Service Professor of Pathology
Biological Sciences Division and The Pritzker Medical School
University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS
Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD
Professor of Pathology
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

ILUSTRADOR **James A. Perkins, MS, MFA**

booksmedicos.org

ELSEVIER

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.°, 08029, Barcelona, España

Robbins Basic Pathology
Copyright © 2018 by Elsevier Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2013, 2007, 2003, 1997, 1992, 1987, 1981, 1976 and 1971
ISBN: 978-0-323-35317-5

This translation of *Robbins Basic Pathology*, 10th edition, by Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C. Aster, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Robbins Basic Pathology*, 10th edition, de Vinay Kumar, Abul K. Abbas y Jon C. Aster, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Robbins. Patología humana, 10.ª edición, de Vinay Kumar, Abul K. Abbas y Jon C. Aster
© 2018 Elsevier España, S.L.U., 2013, 2008 y 2003
ISBN: 978-84-9113-180-9
eISBN: 978-84-9113-194-6

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia
Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisión científica:
Dra. Juliana Fariña González
Especialista en Anatomía Patológica
Jefa del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos (Madrid)
Catedrática de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (Madrid)

Dra. M.ª Jesús Fernández-Aceñero
Especialista en Anatomía Patológica
Médica adjunta del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
Profesora asociada de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (Madrid)

Servicios editoriales: Gea Consultoría Editorial, S.L.
Depósito legal: B. 29.861-2017
Impreso en Italia

DEDICATORIA

Dedicado a

nuestros nietos,

Kiera, Nikhil y Kavi,

y nuestros hijos,

Jonathan y Rehana Abbas,

Michael y Meghan Aster

Colaboradores

Anthony Chang, MD
Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Lora Hedrick Ellenson, MD
Professor and Chief of Gynecologic Pathology
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Cornell Medicine–New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Jonathan I. Epstein, MD
Professor
Departments of Pathology, Urology, and Oncology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Karen M. Frank, MD, PhD, D(ABMM)
Chief of Microbiology Service
Department of Laboratory Medicine
Clinical Center
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Matthew P. Frosch, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Associate Professor
Department of Pathology
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Andrew Horvai, MD, PhD
Clinical Professor
Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Aliya N. Husain, MBBS
Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Zoltan G. Laszik, MD, PhD
Professor of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Alexander J. Lazar, MD, PhD
Professor
Departments of Pathology, Genomic Medicine, and Translational Molecular Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Susan C. Lester, MD, PhD
Assistant Professor and Chief of Breast Pathology Services
Department of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Mark W. Lingen, DDS, PhD, FRCPath
Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Tamara L. Lotan, MD
Associate Professor of Pathology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Anirban Maitra, MBBS
Professor
Pathology and Translational Molecular Pathology
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Associate Professor of Pathology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Medical Director
Clinical Microbiology Laboratory
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Richard N. Mitchell, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Professor of Pathology
Member of the Harvard/MIT Health Sciences and Technology Faculty
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Peter Pytel, MD
Professor
Department of Pathology
University of Chicago
Chicago, Illinois

Neil D. Theise, MD
Professor
Department of Pathology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Jerrold R. Turner, MD, PhD
Departments of Pathology and Medicine (GI)
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Consultores clínicos

Harold J. Burstein, MD
Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades de la mama

Vanja Douglas, MD
University of California, San Francisco
San Francisco, California
Enfermedades del sistema nervioso central

Hilary J. Goldberg, MD
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades del pulmón

Ira Hanan, MD
University of Chicago
Chicago, Illinois
Enfermedades del tubo digestivo

Cadence Kim, MD
Urologic Associates
Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades del aparato genital masculino

Anne LaCase, MD
Dana Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades de los sistemas hematopoyético y linfático

Joyce Liu, MD, MPH
Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades del aparato genital femenino

Graham McMahon, MD, MMSC
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades del sistema endocrino

Meyeon Park, MD
University of California, San Francisco
San Francisco, California
Enfermedades del riñón

Anna E. Rutherford, MD, MPH
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Enfermedades del hígado

Matthew J. Sorrentino, MD
University of Chicago
Chicago, Illinois
Enfermedades de los vasos sanguíneos y del corazón

Prólogo

La décima edición es un hito importante en la vida de un libro de texto. Esta ocasión es adecuada para mirar hacia atrás y revisar los orígenes de *Robbins. Patología humana,* algo que podemos hacer citando literalmente a Stanley Robbins en el prefacio de la primera edición (1971):

«A los libros les pasa lo que a las personas, parece que en los más gruesos hay delgados que tratan de salir. En este sentido, esta obra tiene este tipo de relación con su progenitor, mucho más robusto: *Robbins Pathology*. Apareció como consecuencia del dilema de los estudiantes de Medicina actuales. Conforme se han reestructurado los currículos para poner más énfasis en la experiencia clínica, se ha reducido el tiempo para la lectura. Al escribir esta obra, se han eliminado sin contemplaciones las lesiones más raras, mientras que las poco frecuentes o nimias se describen de forma breve. Sin embargo, consideramos clave analizar en profundidad las principales entidades patológicas.»

Aunque los objetivos del *Robbins pequeño* siguen fieles a la percepción de Stanley Robbins, esta edición se ha revisado en función de una serie de principios adicionales:

- En primer lugar, queda claro que comprender los mecanismos de la enfermedad se basa más que nunca en unos conocimientos sólidos sobre las ciencias básicas. Para conseguirlo hemos intercalado los principios más importantes de la biología celular y molecular básica en los contenidos de fisiopatología. *En esta edición hemos ido un poco más lejos e introducido un capítulo nuevo titulado «La célula como unidad de salud y enfermedad» para comenzar el libro.* En él hemos tratado de incorporar los aspectos de la biología molecular y celular que consideramos clave para preparar a los lectores para enfrentarse a las enfermedades específicas. En esencia, se trata de un curso de recuerdo sobre biología celular.
- En segundo lugar, como profesores, somos muy conscientes de que los estudiantes de Medicina se sienten abrumados por el rápido crecimiento del volumen de información sobre las bases moleculares de las enfermedades. Por eso, hemos prescindido de los avances *rompedores* de laboratorio que todavía no han encontrado aplicabilidad clínica. Por ejemplo, no se han incluido aquellos fármacos que antagonizan mutaciones presentes en el cáncer que siguen en fase de ensayo clínico, salvo en los infrecuentes casos en que se dispone de evidencia sobre su eficacia. De un modo parecido, en las enfermedades heterogéneas genéticas, nos hemos centrado en las mutaciones más frecuentes sin tratar de ofrecer un catálogo exhaustivo de todos los genes y polimorfismos involucrados. De manera que se ha tratado de mantener un equilibrio entre los avances científicos y las necesidades de los estudiantes durante los primeros años de carrera. Este intento nos ha obligado a leer cada uno de los capítulos como si se hubiera escrito de nuevo, eliminando partes presentes en la edición previa. Esperamos que estos cambios alivien la carga de los estudiantes y que esta décima edición sea vista como una actualización abarcable de fácil comprensión.
- En tercer lugar, dado que las ilustraciones facilitan la comprensión de algunos conceptos complicados, como el control del ciclo celular o las acciones de los genes relacionados con el cáncer, el material gráfico se ha revisado significativamente y se ha mejorado añadiendo profundidad a las ilustraciones en color para darles un aspecto tridimensional.
- Por último, hemos incorporado un grupo de consultores clínicos para ayudarnos a mantener precisos y actualizados los contenidos clínicos.

Como *herramienta* adicional para que los estudiantes se centren en los aspectos fundamentales, se ha mantenido el uso de los cuadros resumen, en los que se recogen los mensajes *que se deben recordar.* Estos se conservan, aunque añaden unas pocas páginas más a la obra, porque la generalidad de los estudiantes nos han dicho que los encuentran de utilidad.

Aunque hemos entrado en la era de la genómica, la utilidad consagrada por los años del estudio macroscópico y microscópico sigue estando vigente. Los cambios morfológicos se resaltan mediante cuadros para poder revisarlos con facilidad. Se mantiene un énfasis especial en la correlación clínico-patológica y también se destaca la importancia de la patología molecular en la práctica médica. Estamos orgullosos de haber conseguido todo esto sin *engordar* de forma significativa el volumen de la obra.

Seguimos convencidos de que la claridad en la redacción y el uso correcto del lenguaje permiten una mejor comprensión y facilitan el proceso de aprendizaje. Aquellas personas que conozcan las ediciones previas de esta obra van a notar una reorganización importante del texto en muchos capítulos para tratar de mejorar el flujo de información y aumentar su lógica. Estamos en la era digital y, por tanto, el texto está disponible en Internet, donde incluye más de 100 casos revisados y actualizados elaborados por uno de nosotros (Kumar). Esperamos que estos casos interactivos mejoren y faciliten el aprendizaje de la anatomía patológica mediante su aplicación en casos clínicos. (Todos los contenidos electrónicos de la obra acompañan la edición original en inglés, por lo que se encuentran en dicha lengua.)

Es un honor para nosotros publicar esta obra y somos conscientes de la enorme confianza que en nosotros depositan los estudiantes y profesores de Anatomía Patológica. Seguimos siendo totalmente conscientes de esta responsabilidad y esperamos que esta edición se haga merecedora de esta confianza e incluso mejore la tradición de sus predecesoras.

Agradecimientos

Una tarea de este tipo no se podría llevar a buen puerto sin la ayuda de muchas personas. Deseamos dar las gracias a los autores de los distintos capítulos. Muchos de ellos son veteranos del *hermano mayor* de esta obra, el conocido como *Robbins grande (Robbins Pathology)*, y se les enumera en el listado de colaboradores. Deseamos expresar nuestro agradecimiento a cada uno de ellos. Además, deseamos agradecer de forma especial a los consultores clínicos sus aportaciones. También se les enumera en estas páginas preliminares. Tenemos la suerte de seguir colaborando con Jim Perkins, cuyas ilustraciones dan vida a ideas abstractas y consiguen clarificar conceptos difíciles. Nuestras ayudantes, Trinh Nu y Thelma Wright, de Chicago, Ana Narvaez, de San Francisco, y Muriel Goutas, de Boston, también se merecen nuestra gratitud por coordinar todo el trabajo.

Muchos compañeros han contribuido a mejorar la obra porque nos han ofrecido útiles comentarios sobre sus áreas de trabajo. Entre ellos queremos destacar al Dr. Rick Aster, que nos aportó *noticias rompedoras* sobre la ciencia del cambio climático. Muchos otros han aportado valiosas opiniones sobre diversos capítulos, entre los que queremos destacar a los Dres. Jerry Turner, Jeremy Segal, Nicole Cipriani y Alex Gallan, de The University of Chicago. Alex Gallan se ha encargado de revisar y actualizar los más de 100 casos clínicos disponibles en la versión electrónica. Otros autores nos han aportado joyas fotográficas de sus colecciones particulares; estas contribuciones se van señalando a lo largo de la obra. Aprovechamos para pedir disculpas por cualquier olvido involuntario.

Muchos profesionales de Elsevier merecen nuestro reconocimiento por su implicación en la edición de esta obra. Tuvimos la suerte de que el texto cayera en las manos de Rebecca Gruliow *(director, content development)*, que lleva varias ediciones encargándose de él. También merece nuestro agradecimiento Bill Schmitt *(executive content strategist)*, que ha sido nuestro amigo y animador en las últimas ediciones. Tras su bien merecida jubilación, ha cedido esta función a Jim Merritt, que había colaborado previamente en la edición de las obras de inmunología realizadas por uno de nosotros (Abbas). Jim es un experto profesional y ha asumido la edición de esta obra sin ningún esfuerzo. Deseamos agradecer especialmente a todo el equipo de producción, sobre todo a Clay Broeker *(book production specialist)*, por haber tolerado nuestras exigencias, que en ocasiones eran casi *imposibles* de cumplir, y por adaptarse a nuestra idiosincrasia en los períodos de agotamiento extremo que afligen a todos los autores de una tarea como esta, que puede llegar a parecer interminable. Agradecemos de corazón a todo el equipo de Elsevier que hayan compartido con nosotros la pasión por la excelencia, incluyendo a Karen Giacomucci, Brian Salisbury, Tim Santner, Kristine McKercher y Melissa Darling. También merecen nuestro agradecimiento los numerosos estudiantes y profesores de todo el planeta que nos plantean dudas sobre la claridad del contenido y son nuestros *revisores* últimos. Su contribución nos ha confirmado que leen esta obra con enorme seriedad.

Este tipo de aventura supone una enorme carga para las familias de los autores y les queremos agradecer su comprensión ante nuestras ausencias, tanto físicas como afectivas. Su apoyo incondicional y su amor nos bendicen y dan fuerzas, y sabemos que comparten nuestra idea de que este esfuerzo merece la pena y es útil. Estamos especialmente agradecidos a nuestras esposas, Raminder Kumar, Ann Abbas y Erin Malone, por su apoyo constante.

Por último, los directores de la obra nos saludamos entre nosotros. Nuestra camaradería se basa en una visión común de la excelencia en la docencia a pesar de las diferencias de opinión y estilo de cada uno de nosotros.

VK
AKA
JCA

Recursos electrónicos para estudiantes

Al comprar *Robbins. Patología humana,* décima edición, los estudiantes dispondrán de acceso a los siguientes recursos electrónicos en StudentConsult.com (estos recursos acompañan la edición original en inglés, por lo que se encuentran en dicha lengua).

Libro electrónico

El libro completo está disponible en StudentConsult.com. En esta versión electrónica, se pueden realizar búsquedas por todo el contenido, así como acceder a todas las imágenes de la versión impresa, pero con una mejor funcionalidad para muchas de ellas, que pueden ampliarse y, en el caso de figuras complejas, visualizarse en forma de presentación.

Cuadros sobre tratamiento dirigido

Los estudiantes pueden acceder a 14 cuadros sobre tratamiento dirigido, que incluyen temas como las estatinas, el tratamiento personalizado del cáncer de mama, la vitamina D, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos, el tratamiento del síndrome de Marfan, etc. Estos cuadros sirven como ejemplo para comprender cómo los conocimientos sobre la patogenia molecular han permitido desarrollar tratamientos.

Vídeos

Los estudiantes pueden consultar 30 vídeos sobre apendicitis aguda, adenomiosis, arterioesclerosis, esófago de Barrett, carcinoma basocelular, cáncer de mama, pielonefritis obstructiva crónica, leucemia mieloide crónica, fibrosis quística con bronquiectasias, glomeruloesclerosis diabética, embarazo ectópico, dermatitis eccematosa, síndrome de poliposis adenomatosa familiar, giardiasis, hemocromatosis, enfermedad de Hirschsprung, miocardiopatía isquémica, necrosis hepatocelular masiva, teratoma quístico maduro, carcinoma epidermoide metastásico, adenocarcinoma mucinoso colorrectal, esclerosis múltiple, vasculitis necrosante, artrosis, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, sarcoidosis, seminoma, tuberculosis y colitis ulcerosa.

Casos clínicos

Los estudiantes podrán estudiar más de 100 casos clínicos diseñados para fomentar la correlación clínico-patológica y la fisiopatología.

Preguntas de autoevaluación

Los estudiantes pueden autoevaluarse y ponerse nota mediante las preguntas interactivas de elección múltiple vinculadas a cada capítulo.

Índice de capítulos

CAPÍTULO 1	La célula como unidad de salud y enfermedad *Richard N. Mitchell*	1
CAPÍTULO 2	Lesión, muerte y adaptaciones celulares	31
CAPÍTULO 3	Inflamación y reparación	57
CAPÍTULO 4	Trastornos hemodinámicos, tromboembolia y shock	97
CAPÍTULO 5	Enfermedades del sistema inmunitario	121
CAPÍTULO 6	Neoplasias	189
CAPÍTULO 7	Enfermedades genéticas y pediátricas *Anirban Maitra*	243
CAPÍTULO 8	Enfermedades medioambientales y nutricionales	299
CAPÍTULO 9	Patología general de las enfermedades infecciosas *Alexander J. McAdam, Karen M. Frank*	341
CAPÍTULO 10	Vasos sanguíneos *Richard N. Mitchell*	361
CAPÍTULO 11	Corazón *Richard N. Mitchell*	399
CAPÍTULO 12	Sistemas hematopoyético y linfático	441
CAPÍTULO 13	Pulmón *Aliya N. Husain*	495
CAPÍTULO 14	Riñón y sistema colector *Anthony Chang, Zoltan G. Laszik*	549
CAPÍTULO 15	Cavidad oral y tubo digestivo *Jerrold R. Turner, Mark W. Lingen*	583

Los capítulos sin nombres de autor están escritos por los directores.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 16 Hígado y vesícula biliar 637
Neil D. Theise

CAPÍTULO 17 Páncreas 679
Anirban Maitra

CAPÍTULO 18 Aparato genital masculino y vía urinaria baja 691
Jonathan I. Epstein, Tamara L. Lotan

CAPÍTULO 19 Aparato genital femenino y mama 713
Lora Hedrick Ellenson, Susan C. Lester

CAPÍTULO 20 Sistema endocrino 749
Anirban Maitra

CAPÍTULO 21 Huesos, articulaciones y tumores de tejidos blandos 797
Andrew Horvai

CAPÍTULO 22 Nervios periféricos y músculos 835
Peter Pytel

CAPÍTULO 23 Sistema nervioso central 849
Matthew P. Frosch

CAPÍTULO 24 Piel 889
Alexander J. Lazar

Índice alfabético 909

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 1

La célula como unidad de salud y enfermedad

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Genoma 1
ADN no codificante 1
Organización de las histonas 3
Micro-ARN y ARN largo no codificante 4
Mantenimiento celular 6
Membrana plasmática: protección y obtención de nutrientes 8
Citoesqueleto 11
Interacciones intercelulares 12
Maquinaria biosintética: retículo endoplásmico y aparato de Golgi 12
Eliminación de desechos: lisosomas y proteosomas 13
Metabolismo celular y función mitocondrial 13
Activación celular 16
Transmisión de señales en la célula 16
Vías de transducción de señales 16
Proteínas de transmisión de señales modulares, núcleos de distribución y nodos 18
Factores de transcripción 19
Factores de crecimiento y receptores 19
Matriz extracelular 21
Componentes de la matriz extracelular 22
Mantenimiento de las poblaciones celulares 24
Proliferación y ciclo celulares 24
Células madre 25
Comentarios finales 28

Patología (anatomía patológica) se traduce literalmente como estudio de la *enfermedad* (del griego *pathos* = sufrimiento; *logos* = estudio); aplicado a la medicina moderna, se podría considerar el estudio de la *enfermedad*. Virchow tuvo claramente razón al afirmar que la enfermedad se origina a nivel celular, pero actualmente nos hemos dado cuenta de que los trastornos celulares se deben a alteraciones en las moléculas (genes, proteínas, etc.) que intervienen en la supervivencia y el comportamiento de las células. Por eso, la base de la anatomía patológica moderna es la comprensión de las alteraciones *celulares* y moleculares que dan origen a las enfermedades. Es útil plantearse estas alteraciones en el contexto de la estructura y la función *normales* de la célula, que es el tema de este capítulo de introducción.

Es poco realista (e incluso indeseable) tratar de condensar el vasto y fascinante campo de la biología celular en un solo capítulo. En consecuencia, en lugar de tratar de realizar una revisión exhaustiva, el objetivo de este capítulo va a ser revisar los principios básicos y resaltar los avances más recientes con importancia para los mecanismos de la enfermedad y que se destacan en el resto de la obra.

GENOMA

La secuenciación del genoma humano a principios del siglo XXI ha constituido un logro clave de la ciencia biomédica. Desde ese momento, la rápida disminución del coste de la secuenciación y el avance en la capacidad de los ordenadores de analizar inmensas cantidades de datos prometen revolucionar nuestros conocimientos sobre la salud y la enfermedad. Al mismo tiempo, la creciente información ha aportado un nivel de complejidad sorprendente muy alejado de la secuenciación lineal del genoma. La posibilidad que tienen estas nuevas y potentes herramientas de ampliar nuestros conocimientos sobre la patogenia y de mejorar las opciones terapéuticas resulta igual de excitante y motivadora para el público en general y para los científicos.

ADN no codificante

El genoma humano contiene unos 3.200 millones de pares de bases de ADN. Sin embargo, dentro del mismo solo existen unos 20.000 genes codificadores de proteínas, lo que representa un 1,5% de todo el genoma. Las proteínas codificadas por estos genes son los elementos fundamentales de las células, porque actúan como enzimas, elementos estructurales y moléculas para la transmisión de señales. Aunque 20.000 es una cifra que infraestima el número real de proteínas codificadas (muchos genes producen múltiples transcritos de ARN que codifican distintas isoformas de las proteínas), no deja de resultar sorprendente que los gusanos constituidos por menos de 1.000 células, y cuyos genomas son 30 veces más pequeños, también se organicen a partir de unos 20.000 genes codificantes de proteínas. Otro dato todavía más inquietante es que muchas de estas proteínas sean homólogos reconocibles de moléculas expresadas en las personas. ¿Qué distingue entonces a las personas de los gusanos?

La respuesta no se conoce por completo, pero existen evidencias de que la diferencia radica en el 98,5% del genoma humano que no codifica proteínas. La función de estos largos segmentos de ADN (la denominada «materia oscura» del genoma) ha sido un misterio durante muchos años. Sin embargo, actualmente está claro que más del 85% del genoma

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

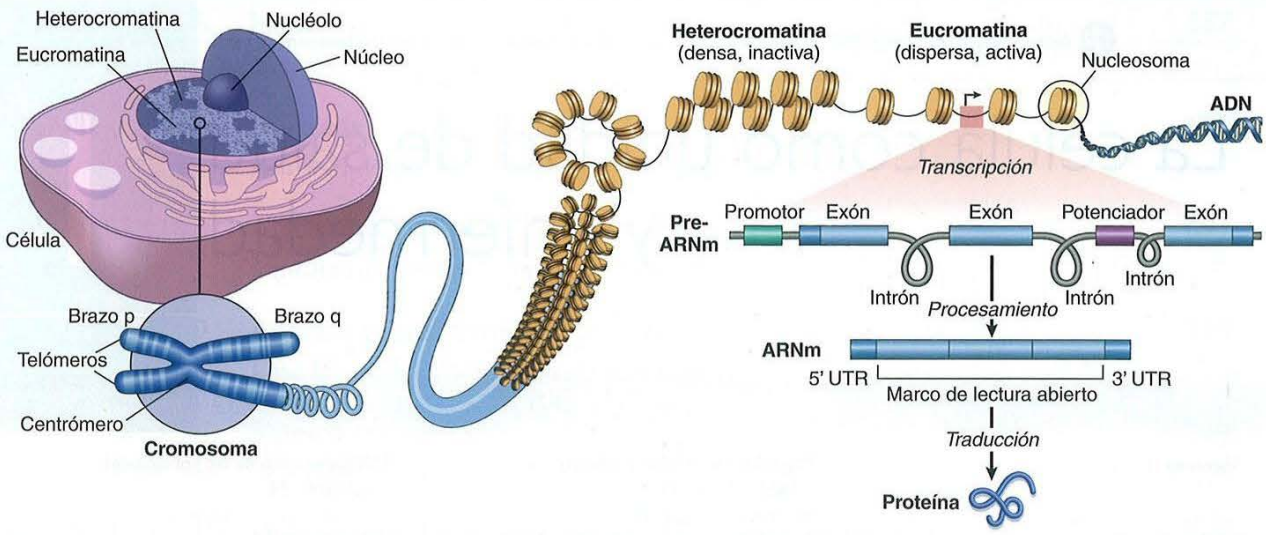


Figura 1.1 Organización del ADN nuclear. Con microscopio óptico, se observa que el material genético nuclear se organiza en *eucromatina* dispersa con actividad transcripcional o *heterocromatina* densamente agrupada e inactiva a nivel transcripcional; la cromatina puede estar conectada mecánicamente con la membrana nuclear, de forma que las alteraciones de la misma pueden influir sobre la transcripción. Los cromosomas (como se muestra) solo se pueden visualizar con microscopia óptica durante la división celular. En la mitosis, se organizan en cromátidas pares conectadas a nivel de los *centrómeros*; estos centrómeros son el locus para la formación de un complejo de proteínas del *cinetocoro* que regula la segregación de los cromosomas en metafase. Los *telómeros* son secuencias de nucleótidos repetitivas, que forman una cubierta en los extremos terminales de las cromátidas y permiten la replicación repetida del cromosoma sin pérdida de ADN en los extremos del cromosoma. Las cromátidas se organizan en brazos corto «P» *(«pequeño»)* y largo «Q» *(«la siguiente letra del alfabeto»)*. El característico patrón en bandas de las cromátidas se explica por el contenido relativo de GC (menos contenido de GC en las bandas que en las interbandas), y los genes tienden a localizarse en las interbandas. Las fibras de cromatina individuales están constituidas por una cadena de nucleosomas (ADN alrededor de un núcleo de histonas octamérico) que están conectados a través de uniones del ADN. Los promotores son regiones del ADN no codificantes, que inician la transcripción de los genes; se encuentran situados en la misma cadena que su gen asociado proximales al mismo. Los potenciadores son elementos reguladores que pueden modular la expresión de genes en una distancia de 100 kB o más formando bucles con otros promotores y reclutando factores adicionales necesarios para controlar la expresión de las especies de pre-ARNm. Las secuencias de intrones se separan posteriormente del pre-ARNm para generar el mensaje definitivo, que incluye los exones que se traducen en proteína y las regiones no traducidas 3' y 5' (UTR), que pueden tener funciones reguladoras. Además de las secuencias potenciadoras, promotoras y UTR, a lo largo de todo el genoma se encuentran elementos no codificantes, entre los que se incluyen repeticiones cortas, regiones de unión a factores reguladores, ARN reguladores no codificantes y transposones.

humano se acaba transcribiendo y casi un 80% se dedica a la regulación de la expresión de los genes. La consecuencia es que, aunque las proteínas son los ladrillos y la maquinaria precisa para la organización de las células, los tejidos y los organismos, las regiones no codificantes del genoma son las responsables de la fundamental «planificación arquitectural».

Las principales clases de *secuencias de ADN no codificantes de proteínas* presentes en el genoma humano incluyen (fig. 1.1):

- Regiones *promotoras* y *amplificadoras* en las que se unen los factores de transcripción de las proteínas.
- Sitios de unión para las proteínas que organizan y mantienen las *estructuras de la cromatina* de mayor orden.
- *ARN reguladores no codificantes.* Del 80% del genoma dedicado a funciones reguladoras, la inmensa mayoría se transcribe en ARN: micro-ARN y ARN largos no codificantes (descritos más adelante), que nunca se traducen a proteínas, pero pueden regular la expresión de los genes.
- *Elementos genéticos móviles* (p. ej., *transposones*). Es interesante recordar que más de un tercio del genoma humano está constituido por estos «genes saltarines». Estos segmentos se pueden desplazar por todo el genoma y participan en la regulación de los genes y la organización de la cromatina.
- Regiones estructurales especiales del ADN, como los *telómeros* (extremos de los cromosomas) y los *centrómeros* («anclajes» de los cromosomas).

Es importante recordar también que **muchas variaciones genéticas *(polimorfismos)* asociadas a la enfermedad se localizan en regiones que no codifican proteínas del genoma.** Por tanto, la variación en la regulación de los genes puede tener más importancia como causa de la enfermedad que los cambios estructurales en proteínas específicas. Otra sorpresa derivada de la secuenciación del genoma es que dos humanos cualesquiera tienen idéntico > 99,5% de su ADN (cuya secuencia es idéntica en un 99% a la de los chimpancés). Por eso, < 0,5% de nuestro ADN es responsable de la variabilidad individual, incluida la susceptibilidad distinta a las enfermedades y exposiciones ambientales (es interesante observar que incluso este pequeño porcentaje representa unos 15 millones de pares de bases).

Las dos formas más frecuentes de variación del ADN del genoma humano son los *polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)* y las *variaciones en el número de copias (CNV).*

- Los SNP son variantes de un solo nucleótido y casi siempre son *bialélicos* (solo existen dos opciones para un lugar determinado en la población, como A o T). Se han identificado más de 6 millones de SNP humanos y muchos de ellos tienen una amplia variabilidad en la frecuencia en las distintas poblaciones. Se deben destacar las siguientes características:
  - Existen SNP en todo el genoma, dentro de los exones, intrones, regiones intergénicas y regiones codificantes.
  - Apenas un 1% de los SNP se localizan en regiones codificantes, que es una cifra que cabría esperar por azar, dado que las regiones codificantes representan aproximadamente un 1,5% del genoma.
  - Los SNP localizados en regiones no codificantes pueden afectar a elementos reguladores del genoma, de forma que modifican la expresión de los genes; en este caso

booksmedicos.org

los SNP pueden influir directamente sobre la susceptibilidad a la enfermedad.
  - Pueden existir variantes «neutras» de SNP sin efectos sobre la función de los genes o el fenotipo portador.
  - Incluso los SNP «neutros» pueden ser marcadores útiles si se coheredan con un gen asociado a enfermedad como consecuencia de la proximidad física. Dicho de otro modo, los SNP y el factor genético causante se encuentran en *desequilibrio de ligamiento*.
  - El efecto de la mayor parte de los SNP sobre la susceptibilidad a la enfermedad es débil, pero todavía se tiene que valorar si se puede emplear la identificación de estas variantes, solas o combinadas, para desarrollar estrategias eficaces para la predicción o prevención de enfermedades.
- Las CNV son una forma de variación genética que consiste en distintos números de cadenas de ADN contiguas grandes; pueden oscilar entre 1.000 y millones de pares de bases. En algunos casos, estos locus son bialélicos, como los SNP, y están duplicados o delecionados en un subgrupo de la población, mientras que en otros se trata de reordenamientos complejos de material genómico con múltiples alelos en la población humana. Las CNV son responsables de varios millones de pares de bases de diferencia en la secuencia entre dos individuos concretos. Aproximadamente un 50% de las CNV afectan a secuencias que codifican genes, de forma que puede que estas sean responsables de una parte importante de la diversidad fenotípica humana.

Es importante observar que las *alteraciones en la secuencia de ADN no pueden explicar por sí solas la diversidad de fenotipos de las poblaciones humanas;* además, la herencia genética clásica no permite explicar las diferencias fenotípicas entre los gemelos monocigóticos. Las respuestas a estos misterios posiblemente se encuentren en la *epigenética,* que son cambios hereditarios en la expresión de genes, pero no causados por alteraciones en la secuencia del ADN (v. más adelante).

Organización de las histonas

Aunque virtualmente todas las células del organismo tienen la misma composición genética, las células diferenciadas presentan estructuras y funciones distintas que aparecen mediante programas específicos de cada estirpe de expresión de los genes. Estas diferencias específicas de cada tipo celular en la transcripción y traducción del ADN se regulan mediante modificaciones *epigenéticas* que corresponden a varios cambios que condicionan de forma importante la expresión de los genes, entre los que se incluyen:

- *Organización de la cromatina* (fig. 1.2). El ADN genómico está empaquetado en nucleosomas, que están constituidos por segmentos de ADN de 147 pares de bases que rodean un

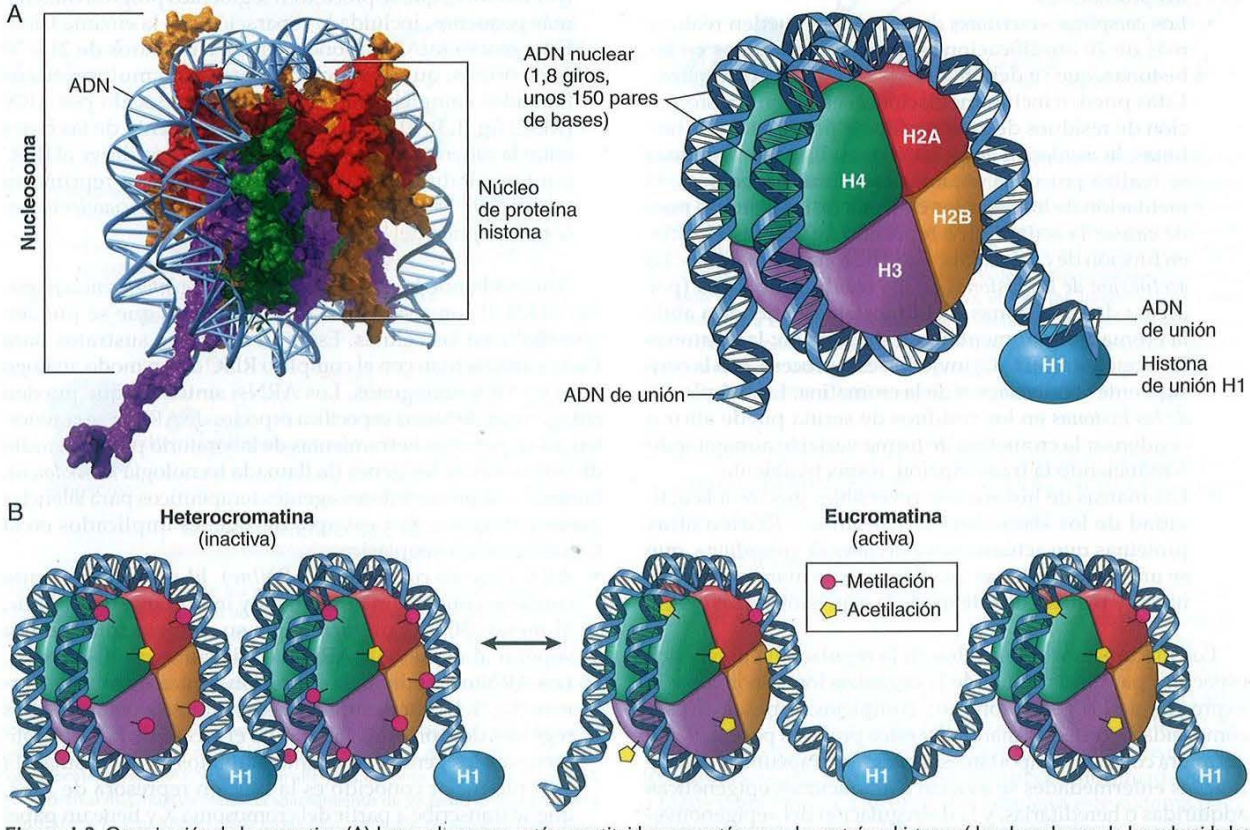


Figura 1.2 Organización de la cromatina. (A) Los nucleosomas están constituidos por octámeros de proteínas histonas (dos de cada una de las subunidades H2A, H2B, H3 y H4) rodeados por 1,8 giros de 147 pares de bases de ADN; la histona H1 se localiza en el ADN de unión de 20-80 nucleótidos presente entre los nucleosomas y ayuda a estabilizar toda la arquitectura de la cromatina. Las subunidades de la histona tienen carga positiva, lo que permite la compactación del ADN de carga negativa. (B) El grado relativo de desplegamiento del ADN (y el consiguiente acceso a los factores de transcripción) se regula por la modificación de las histonas, por ejemplo mediante acetilación, metilación y/o fosforilación (las denominadas «marcas»); estas marcas se escriben y borran de forma dinámica. Algunas marcas, como la acetilación de las histonas, «abren» la estructura de la cromatina, mientras que otras, como la metilación de algunos residuos específicos de las histonas, tienden a condensar el ADN y causan un silenciamiento de los genes. El propio ADN también se puede metilar, una modificación que se asocia a una inactivación de la transcripción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

núcleo central de proteínas llamadas *histonas*. Los nucleosomas recuerdan a unas cuentas de collar unidas por unos cortos enlaces de ADN; toda la estructura se llama de forma genérica *cromatina*. Es importante recordar que el giro y la compactación de la cromatina en una célula concreta es variable en las distintas regiones genómicas. Por tanto, la cromatina nuclear adopta dos formas básicas (visibles en histología convencional): 1) una *heterocromatina* densa y sin actividad transcripcional, y 2) una *eucromatina* dispersa y con actividad transcripcional. Como solo la eucromatina permite la expresión de genes y condiciona la identidad y actividad de las células, existen múltiples mecanismos que regulan de forma estrecha el estado de la cromatina (descritos a continuación).

- *Metilación del ADN*. Unos altos niveles de metilación del ADN en los elementos reguladores de los genes causan la condensación de la cromatina y el silenciamiento transcripcional. Igual que sucede con las modificaciones de las histonas (v. más adelante), la metilación del ADN está regulada de forma estrecha por metiltransferasas, enzimas desmetiladoras y proteínas transportadoras de ADN metilado.
- *Factores modificadores de las histonas*. Los nucleosomas son estructuras muy dinámicas reguladas por una serie de proteínas nucleares y modificaciones tras la traducción:
  - Los *complejos de remodelado de la cromatina* pueden recolocar los nucleosomas en el ADN, exponiendo (u ocultando) elementos reguladores de los genes, como los promotores.
  - Los *complejos «escritores de cromatina»* pueden realizar más de 70 modificaciones covalentes distintas en las histonas, que se denominan de forma genérica *marcas*. Estas pueden incluir metilación, acetilación y fosforilación de residuos de aminoácidos específicos de las histonas: la *metilación de las histonas* en lisinas y argininas se realiza por unas enzimas escritoras específicas; la metilación de los residuos de lisina de las histonas puede causar la activación o represión de la transcripción, en función de cuál residuo de la histona se «marque». La *acetilación de las histonas* en los residuos de lisina (por acción de las histonas acetiltransferasas) tiende a abrir la cromatina y aumentar la transcripción; las histonas desacetilasas (HDAC) invierten este proceso, con la consiguiente condensación de la cromatina. La *fosforilación de las histonas* en los residuos de serina puede abrir o condensar la cromatina de forma variable aumentando o reduciendo la transcripción, respectivamente.
  - Las marcas de histona son reversibles gracias a la actividad de los *«borradores de cromatina»*. Existen otras proteínas que actúan como *«lectores de cromatina»*, que se unen a las histonas que tienen unas marcas determinadas y regulan de este modo la expresión de los genes.

Los mecanismos implicados en la regulación epigenética específica para cada célula de la organización genómica y la expresión de los genes son muy complejos. A pesar de esta complejidad, conseguir manipular estos procesos posiblemente permitirá conseguir importantes beneficios terapéuticos porque muchas enfermedades se asocian a alteraciones epigenéticas adquiridas o hereditarias, y la desregulación del «epigenoma» tiene un papel central en la aparición de las neoplasias benignas y malignas (v. capítulo 6). Además, y a diferencia de los cambios genéticos, las alteraciones epigenéticas (p. ej., acetilación de las histonas y metilación del ADN) son fácilmente reversibles y susceptibles, por tanto, de intervención; de hecho, ya se están empleando algunos inhibidores de HDAC y de la metilación del ADN como tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Micro-ARN y ARN largo no codificante

Otro mecanismo de regulación génica depende de las funciones de los ARN no codificantes. Como su propio nombre indica, están codificados por genes que se transcriben, pero no se traducen. Aunque existen muchas familias diferentes de ARN no codificantes, solo se analizan dos ejemplos aquí: moléculas de ARN pequeñas, llamadas *micro-ARN*, y *ARN largo no codificante*, > 200 nucleótidos de longitud.

- Los *micro-ARN (miARN)* son ARN relativamente cortos (22 nucleótidos como media), que modulan principalmente la traducción de los ARNm que controlan en sus correspondientes proteínas. **El silenciamiento tras la transcripción de la expresión de los genes por los miARN es un mecanismo fundamental y muy conservado a lo largo de la evolución de la regulación génica, presente en todos los eucariotas (plantas y animales).** Incluso las bacterias tienen una variante primitiva de esta misma maquinaria general que utilizan para protegerse frente al ADN extraño (p. ej., procedente de fagos o virus).
- El genoma humano contiene casi 6.000 genes de miARN, solo 3,5 veces menos que el número de genes codificadores de proteínas. Además, parece que los miARN individuales regulan múltiples genes codificadores de proteínas, lo que permite a cada uno de los miARN corregular programas enteros de expresión génica. La transcripción de los genes de los miARN produce un transcrito primario (pri-miARN), que se procesa en segmentos progresivamente más pequeños, incluida la separación por la enzima *Dicer*. Esto genera miARN monocatenarios maduros de 21 a 30 nucleótidos, que se asocian a agregados multiproteicos llamados complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC; fig. 1.3). El consiguiente apareamiento de las bases entre la cadena de miARN y su ARNm diana dirige al RISC para que induzca la separación del ARNm o reprima su traducción. De este modo se produce un *silenciamiento tras la transcripción* del ARNm diana.

Aprovechando la misma vía, los *ARN de interferencia pequeños (ARNsi)* son secuencias de ARN cortas que se pueden introducir en las células. Estas sirven como sustratos para Dicer e interactúan con el complejo RISC de un modo análogo a los miARN endógenos. Los ARNsi sintéticos que pueden antagonizar de forma específica especies de ARNm se convierten así en potentes herramientas de laboratorio para el estudio de la función de los genes (la llamada tecnología *knockdown*); también son prometedores agentes terapéuticos para silenciar genes patógenos, por ejemplo oncogenes implicados en la transformación neoplásica.

- *ARN largo no codificante (ARNlnc)*. El genoma humano contiene también un número muy importante de ARNlnc, al menos 30.000, de forma que su número total podría superar al número de ARNm codificantes en 10-20 veces. Los ARNlnc modulan la expresión génica de muchas formas (fig. 1.4); por ejemplo, pueden unirse a determinadas regiones de cromatina, limitando el acceso de la ARN polimerasa a los genes codificantes situados en las mismas. El ejemplo mejor conocido es la función represora de XIST, que se transcribe a partir del cromosoma X y tiene un papel fundamental en la inactivación fisiológica del cromosoma X. XIST se escapa de la inactivación del X, pero forma una «capa» represora en el cromosoma X, a partir de la cual se transcribe y consigue el silenciamiento de los genes. Por el contrario, se ha demostrado que muchos potenciadores son lugares de síntesis de ARNlnc y que el ARNlnc expande la transcripción de los promotores de los genes por diversos

booksmedicos.org

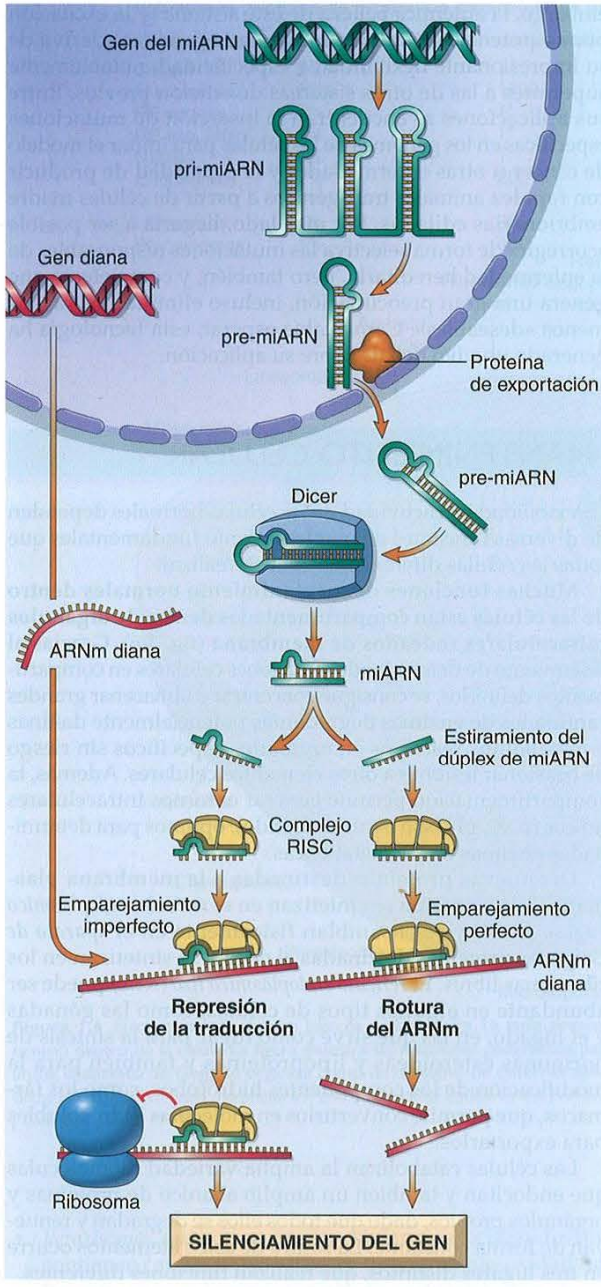


Figura 1.3 Generación de los micro-ARN (miARN) y su modo de acción en la regulación de la función de los genes. Los genes de los miARN se transcriben para generar los miARN primarios (pri-miARN), que se procesan dentro del núcleo para formar *pre-miARN* constituido por una sola cadena de ARN con estructuras secundarias en horquilla que forman hebras de ARN bicatenario. Cuando este pre-miARN sale del núcleo a través de unas proteínas transportadoras específicas, la enzima citoplásmica *Dicer* rompe el pre-miARN para generar miARN bicatenarios maduros de 21 a 30 nucleótidos. Posteriormente, el miARN se desenrolla y las cadenas aisladas generadas se incorporan al *RISC* multiproteico. El apareamiento de las bases entre el miARN monocatenario y su ARNm diana dirige RISC para que rompa el ARNm diana o reprima su traducción. En ambos casos, el gen del ARNm diana se silencia tras la transcripción.

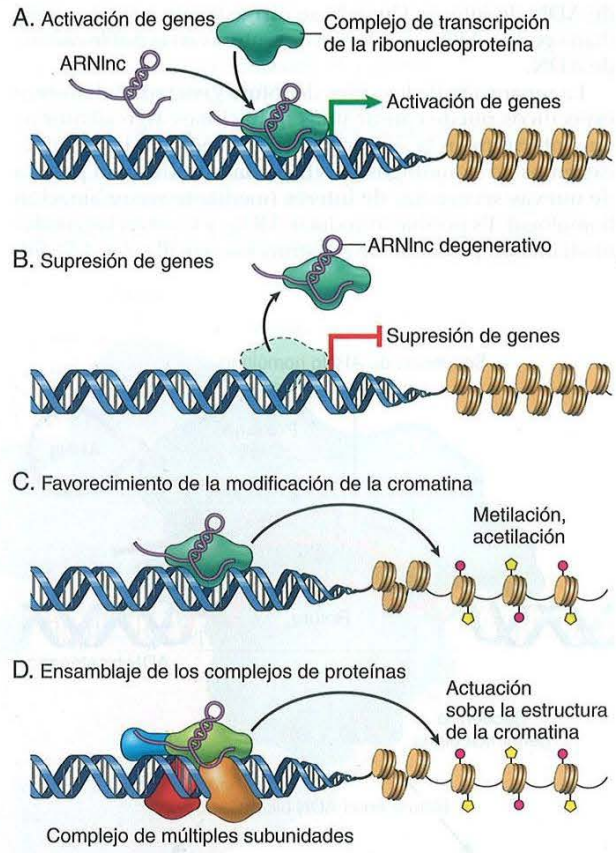


Figura 1.4 Funciones de los ARN largos no codificantes (ARNlnc). (A) Los ARNlnc pueden facilitar la unión de los factores de transcripción y de este modo potenciar la activación de los genes. (B) Por el contrario, los ARNlnc pueden ligarse de forma preventiva a los factores de transcripción evitando así la transcripción de los genes. (C) La modificación de las histonas y el ADN por acetilasas o metilasas (o las desacetilasas o desmetilasas) puede dirigirse por la unión de ARNlnc. (D) En otros casos, el ARNlnc puede actuar como andamiaje para estabilizar las estructuras secundarias o terciarias y/o complejos de múltiples subunidades que influyen sobre la arquitectura general de la cromatina o la actividad de los genes. *(Adaptado de Wang KC, Chang HY: Molecular mechanisms of long noncoding RNAs,* Mol Cell *43:904, 2011.)*

mecanismos (v. fig. 1.4). Se están realizando estudios para valorar la participación de los ARNlnc en procesos patológicos, como la ateroesclerosis y el cáncer.

Edición de los genes

Se anticipa una era de revolución molecular basada en los excitantes avances que permiten una edición exquisitamente específica del genoma. Estos avances han surgido de una fuente totalmente inesperada: el descubrimiento de unas repeticiones palindrómicas cortas agregadas en intervalos regulares (CRISPR) y Cas (o genes asociados a CRISPR). Se trata de elementos relacionados genéticamente que dotan a los procariotas de una forma de inmunidad adquirida frente a fagos y plásmidos. Las bacterias emplean este sistema para obtener muestras del ADN de los agentes infectantes, e incorporarlos al genoma del huésped en forma de CRISPR. Estos se trancriben y procesan a una secuencia de ARN que se liga y dirige la nucleasa Cas9 hacia unas secuencias (p. ej., un fago), permitiendo de este modo la rotura y destrucción del mismo. La edición de genes es una nueva finalidad de este proceso que emplea unos ARN guía artificiales (ARNg) que se ligan a Cas9 y son complementarios frente a la secuencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de ADN de interés. Cuando se dirige frente a la secuencia diana por un ARNg, Cas9 provoca roturas en la doble cadena de ADN.

La reparación de los sitios de rotura generados altamente específicos puede causar unas mutaciones algo aleatorias que interrumpen la secuencia diana (mediante la unión de extremos no homólogos [HNEJ]) o la introducción precisa de nuevas secuencias de interés (mediante recombinación homóloga). Es posible introducir ARNg y Cas9 en las células mediante un plásmido de construcción sencilla (fig. 1.5). Sin embargo, la auténtica belleza de este sistema (y la excitación por su potencial utilidad en ingeniería genética) deriva de su impresionante flexibilidad y especificidad, notablemente superiores a las de otros sistemas de edición previos. Entre sus aplicaciones se encuentran la inserción de mutaciones específicas en los genomas de las células para imitar el modelo de cáncer u otras enfermedades y la capacidad de producir con rapidez animales transgénicos a partir de células madre embrionarias editadas. Por otro lado, llegaría a ser posible «corregir» de forma selectiva las mutaciones responsables de la enfermedad hereditaria, pero también, y como efecto que genera una gran preocupación, incluso eliminar los rasgos menos «deseables». Como cabía esperar, esta tecnología ha generado un vivo debate sobre su aplicación.

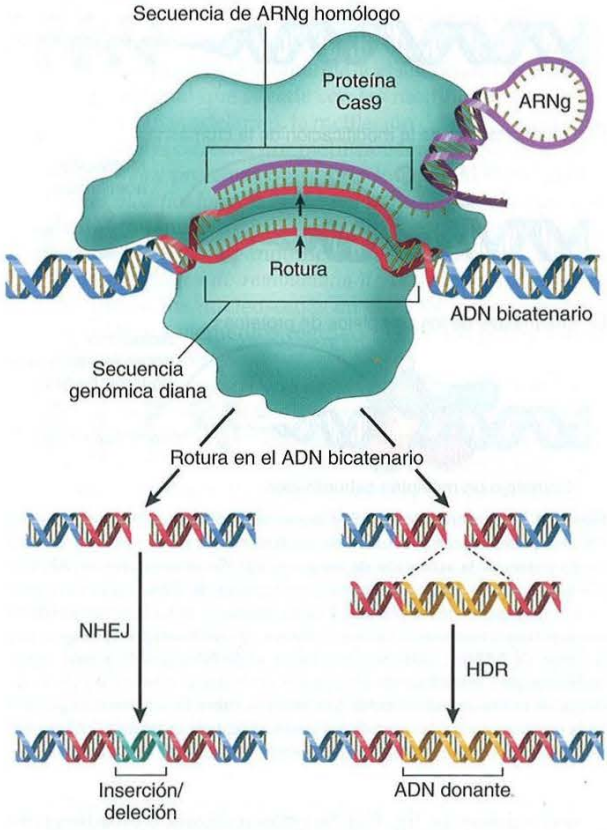


Figura 1.5 Edición de los genes por las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas de forma regular (CRISPR)/Cas9. En las bacterias las secuencias de ADN que conforman las CRISPR se transcriben en ARN guía (ARNg) con una región constante y una secuencia variable de unas 20 bases aproximadamente. Las regiones constantes del ARNg se unen a Cas9, permitiendo que las regiones variables formen heterodúplex con secuencias homólogas del ADN de la célula huésped. La nucleasa Cas9 rompe entonces el ADN unido y genera de este modo una rotura en el ADN bicatenario. Para poder editar los genes, se diseñan ARNg con regiones variables que son homólogas frente a la secuencia de ADN diana de interés. La coexpresión del ARNg y Cas9 en las células permite una rotura eficiente de la secuencia deseada. En ausencia del ADN homólogo, la rotura del ADN se repara mediante unión de los extremos no homólogos (NHEJ), un método propenso a los errores que suele generar inserciones o deleciones que alteran la estructura. Por el contrario, cuando existe un ADN homólogo «donante» que tapa la región diana de CRISPR/Cas9, las células pueden recurrir a la recombinación de ADN homólogo (HDR) para reparar la rotura del ADN. La HDR es menos eficiente que la NHEJ, pero permite introducir cambios exactos en la secuencia de ADN. Entre las posibles aplicaciones de CRISPR/Cas9 asociadas a HDR se incluyen la reparación de defectos genéticos hereditarios y la creación de mutaciones patógenas.

MANTENIMIENTO CELULAR

La viabilidad y la actividad de las células normales dependen de diversas funciones de mantenimiento fundamentales que todas las células diferenciadas deben realizar.

Muchas funciones de mantenimiento normales dentro de las células están compartimentadas dentro de orgánulos intracelulares rodeados de membrana (fig. 1.6). Gracias al aislamiento de determinadas funciones celulares en compartimentos definidos, se consigue concentrar o almacenar grandes cantidades de enzimas degradantes potencialmente dañinas o metabolitos reactivos en orgánulos específicos sin riesgo de ocasionar lesiones a otros elementos celulares. Además, la compartimentación permite generar entornos intracelulares únicos (p. ej., pH bajo o calcio elevado), óptimos para determinadas enzimas o vías metabólicas.

Las nuevas proteínas destinadas a la membrana plasmática o la secreción se sintetizan en el *retículo endoplásmico rugoso (RER)* y se ensamblan físicamente en el *aparato de Golgi;* las proteínas destinadas al citosol se sintetizan en los ribosomas libres. El *retículo endoplásmico liso (REL)* puede ser abundante en algunos tipos de células, como las gónadas y el hígado, en las que sirve como lugar para la síntesis de hormonas esteroideas y lipoproteínas y también para la modificación de los componentes hidrófobos, como los fármacos, que permite convertirlos en moléculas hidrosolubles para exportarlos.

Las células catabolizan la amplia variedad de moléculas que endocitan y también un amplio abanico de proteínas y orgánulos propios, dado que todos ellos se degradan y renuevan de forma constante. La rotura de estos elementos ocurre en tres lugares distintos, que realizan funciones diferentes.

- *Proteosomas,* que son complejos de «limpieza» que degradan proteínas del citosol desnaturalizadas o «marcadas» de algún otro modo y liberan péptidos cortos. En algunos casos, los péptidos que se generan de este modo se presentan asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de tipo I para dirigir la respuesta inmunitaria adaptativa (v. capítulo 5). En otros casos, la degradación por los proteosomas de las proteínas reguladoras o los factores de transcripción permite activar o detener las vías de transmisión de señales celulares.
- *Lisosomas,* que son orgánulos intracelulares que contienen enzimas que digieren una amplia gama de macromoléculas, incluidas proteínas, polisacáridos, lípidos y ácidos nucleicos. Este orgánulo es responsable de la degradación y eliminación de los microbios fagocitados y de otros orgánulos celulares dañados o no deseados.

booksmedicos.org

Volúmenes relativos de orgánulos intracelulares (hepatocito)

Compartimento	% del volumen total	número/célula	función en la célula
Citosol	54%	1	metabolismo, transporte, traducción de proteínas
Mitocondria	22%	1700	producción de energía, apoptosis
RE rugoso	9%	1*	síntesis de proteínas de membrana y secretadas
RE liso, Golgi	6%	1*	modificación, selección y catabolismo de las proteínas
Núcleo	6%	1	regulación celular, proliferación, transcripción del ADN
Endosomas	1%	200	transporte y exportación intracelular, ingesta de sustancias extracelulares
Lisosomas	1%	300	catabolismo celular
Peroxisomas	1%	400	metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga

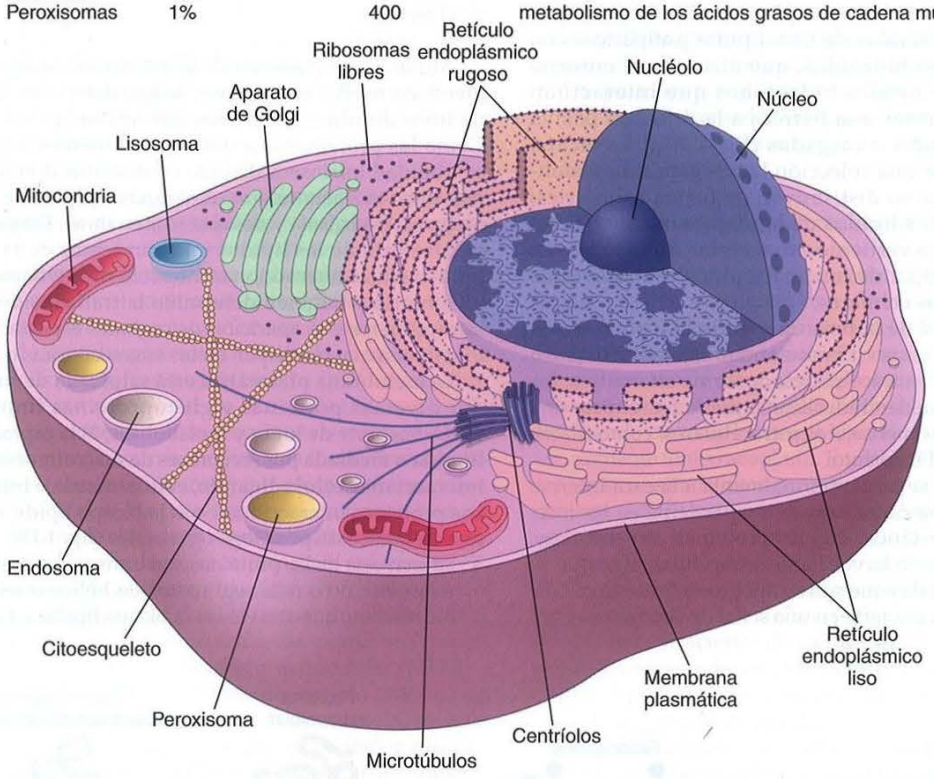


Figura 1.6 Elementos subcelulares básicos de las células. La tabla presenta el número de los distintos orgánulos de un hepatocito típico y el volumen que ocupan dentro de la célula. La figura muestra las relaciones geográficas, pero no está representada a escala. *El RE liso y el rugoso forman un compartimento único; el aparato de Golgi se organiza como un conjunto de cisternas apiladas interconectadas por vesículas de transporte. *(Adaptado de Weibel ER, Stäubli W, Gnägi HR, et al: Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. I. Morphometric model, stereologic methods, and normal morphometric data for rat liver,* J Cell Biol *42:68, 1969.)*

- *Peroxisomas,* que son orgánulos celulares especializados que contienen catalasa, peroxidasa y otras enzimas oxidativas. Juegan un papel especializado en la degradación de los ácidos grasos de cadena muy larga, con formación en el proceso de peróxido de hidrógeno.

El contenido y la posición de los orgánulos celulares están también regulados. Las *vesículas endosómicas* transportan el material internalizado hacia los lugares intracelulares correctos o dirigen los materiales recién sintetizados hacia la superficie celular u orgánulo deseado. El desplazamiento de orgánulos y proteínas dentro de la célula y entre la célula y el entorno se organiza gracias al citoesqueleto. Estas proteínas estructurales también regulan la forma celular y la organización intracelular, requisitos clave para poder mantener la *polaridad celular*. Esto tiene especial importancia en los epitelios, en los que la parte superior *(apical)* e inferior *(basolateral)* de las células suelen estar expuestas a entornos diferentes y realizan funciones distintas.

La mayor parte del trifosfato de adenosina (ATP) que da energía a las células se sintetiza por la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Sin embargo, las mitocondrias también son una fuente importante de metabolitos intermedios necesarios para el metabolismo anabólico. En ellas también se produce la síntesis de algunas macromoléculas (como el hemo) y contienen importantes sensores, que perciben las lesiones celulares y pueden iniciar y regular la muerte celular por apoptosis.

El crecimiento y el mantenimiento de las células se basan en un aporte constante de energía y de las moléculas base precisas para la síntesis de macromoléculas. En las células en crecimiento y que se dividen, es preciso replicar todos estos orgánulos *(biogenia de orgánulos)* y dividirlos en fracciones adecuadas entre las células hijas después de la mitosis. Además, las macromoléculas y los orgánulos tienen una vida finita (p. ej., las mitocondrias duran unos 10 días) y deben existir también mecanismos que permitan reconocer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y degradar los componentes celulares «desgastados». El catabolismo final tiene lugar en los lisosomas.

Tras esta introducción, pasamos a analizar los componentes celulares y su función de forma detallada.

Membrana plasmática: protección y obtención de nutrientes

Las membranas plasmáticas (y las de todos los demás orgánulos) son algo más que una simple vaina lipídica estática. Se trata de bicapas fluidas de fosfolípidos anfipáticos con grupos con cabezas hidrófilas, que afrontan el entorno acuoso y colas de lípidos hidrófobos que interactúan entre ellas para formar una barrera a la difusión pasiva de moléculas grandes o cargadas (fig. 1.7A). La bicapa está constituida por una colección heterogénea de fosfolípidos distintos, que se distribuyen de forma asimétrica; por ejemplo, algunos lípidos de la membrana se asocian preferentemente a la vertiente extracelular o citosólica. La disposición asimétrica de los fosfolípidos es importante para varios procesos celulares:

- El *fosfatidilinositol* de la hoja interna de la membrana se puede fosforilar y servir como andamiaje electrostático para las proteínas intracelulares; de forma alternativa, los fosfoinositoles pueden hidrolizarse por la fosfolipasa C y generar segundos mensajeros intracelulares, como diacilglicerol o inositol trifosfato.
- La *fosfatidilserina* se limita normalmente a la cara interna, donde genera una carga negativa y participa en las interacciones electrostáticas con las proteínas; sin embargo, cuando se gira hacia la vertiente extracelular, algo que se observa en las células que sufren apoptosis (muerte celular programada), se convierte en una señal de «cómeme» para los fagocitos. En el caso concreto de las plaquetas, sirve como cofactor para la coagulación de la sangre.
- Los *glucolípidos* y la *esfingomielina* se expresan de forma preferencial en la vertiente extracelular; los glucolípidos (sobre todo los gangliósidos, con complejas uniones de azúcares y ácidos siálicos terminales que les aportan cargas negativas) son importantes en las interacciones intercelulares y entre las células y la matriz, incluidos el reclutamiento de células inflamatorias y las interacciones entre el espermatozoide y el óvulo.

Algunos componentes de la membrana se asocian lateralmente entre ellos en la bicapa, lo que determina la formación de unos dominios definidos que se llaman *balsas lipídicas*. Como las proteínas insertadas en la membrana tienen una solubilidad intrínseca distinta en distintos dominios de lípidos, tienden a acumularse en algunas regiones de la membrana (p. ej., las balsas) y desaparecer en otras. Esta distribución no aleatoria de los lípidos y las proteínas de la membrana influye en las interacciones intercelulares y entre las células y la matriz y también determina la transmisión de señales intracelulares y la aparición de regiones especializadas en la membrana que participan en las vías secretoras o endocíticas.

La membrana plasmática está salpicada de forma liberal por diversas proteínas y glucoproteínas implicadas en: 1) el transporte de iones y metabolitos; 2) la captación en fase líquida o mediada por receptores de macromoléculas, y 3) las interacciones célula-ligando, célula-matriz e intercelulares. Las proteínas interaccionan con la bicapa lipídica a través de una de cuatro disposiciones generales (fig. 1.7B):

- La mayoría de las proteínas son transmembrana *(integrales)* y tienen uno o más segmentos en hélice α relativamente hidrófobos, que atraviesan la bicapa lipídica. Las proteínas

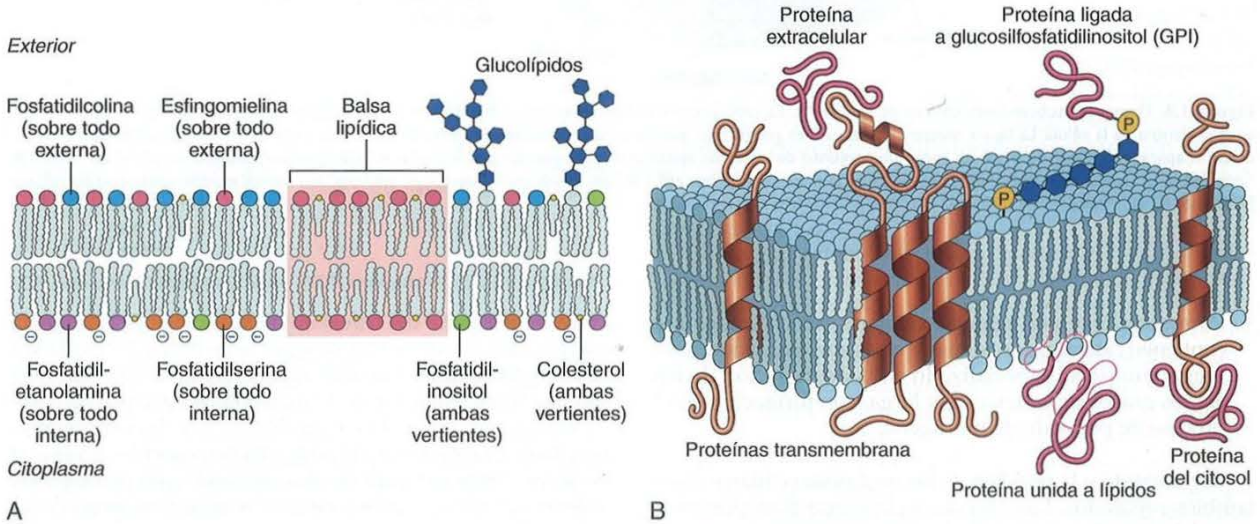


Figura 1.7 Organización y asimetría de la membrana plasmática. (A) La membrana plasmática es una bicapa de fosfolípidos, colesterol y proteínas asociadas. La distribución de los fosfolípidos en la misma es asimétrica; la *fosfatidilcolina* y la *esfingomielina* se encuentran sobrerrepresentadas en la hoja externa, mientras que la *fosfatidilserina* (carga negativa) y la *fosfatidiletanolamina* se encuentran fundamentalmente en la hoja interna; los glucolípidos solo aparecen en la vertiente externa, donde forman parte del glucocáliz. La separación no aleatoria de algunos elementos de la membrana, como el colesterol, genera dominios de membrana conocidos como balsas lipídicas. (B) Las proteínas asociadas a la membrana pueden atravesarla (una vez o varias) a través de secuencias de aminoácidos en hélice α hidrófobas; en función de la hidrofobia y la secuencia de estos dominios, estas proteínas pueden estar enriquecidas o excluidas de las balsas lipídicas u otros dominios de la membrana. Las proteínas de la vertiente citosólica pueden asociarse a las membranas mediante modificaciones tras la traducción, como la farnesilación o adición de ácido palmítico. Las proteínas de la vertiente extracitoplásmica pueden asociarse a la membrana mediante enlaces glucosilfosfatidilinositol. Además de las interacciones que unen proteínas dentro de la membrana, estas proteínas de la membrana se pueden asociar también a proteínas extracelulares y/o intracitoplásmicas para generar complejos grandes y relativamente estables (p. ej., el *complejo de adhesión focal*). Las proteínas transmembrana pueden transmitir las fuerzas mecánicas (p. ej., del citoesqueleto o la MEC) y señales químicas a través de la membrana. Se debe recordar que en las membranas de los distintos orgánulos existe también una organización parecida de los lípidos y las proteínas asociadas.

booksmedicos.org

integrales de la membrana contienen típicamente aminoácidos de carga positiva en sus dominios citoplásmicos, que las anclan a los grupos de la cabeza de los fosfolípidos de membrana con carga negativa.
- Las proteínas pueden sintetizarse en el citosol y unirse tras la traducción a grupos prenilo (p. ej., farnesilo, relacionado con el colesterol) o ácidos grasos (p. ej., ácido palmítico o mirístico), que se insertan en la vertiente citosólica de la membrana plasmática.
- La unión a las membranas puede realizarse a través de anclajes de glucosilfosfatidilinositol (GPI) en la vertiente extracelular de la membrana plasmática.
- Las proteínas extracelulares pueden asociarse de forma no covalente a proteínas transmembrana, lo que permite anclarlas a la célula.

Muchas proteínas de la membrana plasmática actúan juntas como complejos de mayor tamaño; estos pueden ensamblarse bajo el control de moléculas chaperonas en el RER o por difusión lateral en la membrana plasmática. Este último mecanismo es característico de muchos receptores de proteínas (p. ej., receptores de citocinas), que forman dímeros o trímeros en presencia de ligandos para formar unidades de transmisión de señales funcionales. Aunque las bicapas lipídicas son fluidas en el plano bidimensional de la membrana, es posible restringir los componentes de la membrana a unos dominios definidos. Esto puede ocurrir mediante la localización en las balsas lipídicas (comentadas antes) o mediante interacciones intercelulares a nivel de las proteínas (p. ej., *uniones estrechas*), que establecen unos límites definidos; de hecho, esta estrategia es la empleada para mantener la *polaridad celular* (p. ej., superior/apical frente a inferior/basolateral) en las capas del epitelio. Como alternativa es posible formar dominios únicos mediante la interacción de las proteínas de membrana con las moléculas del citoesqueleto o la matriz extracelular (MEC).

La vertiente extracelular de la membrana plasmática está salpicada de forma difusa de hidratos de carbono, no solo como oligosacáridos complejos o glucoproteínas y glucolípidos, sino también como cadenas de polisacáridos unidos a proteoglucanos integrales de la membrana. Este *glucocáliz* actúa como una barrera química y mecánica, y también participa en las *interacciones intercelulares* y *célula-matriz*.

Difusión pasiva a través de la membrana

Las moléculas pequeñas no polares, como O_2 y CO_2, se disuelven con facilidad en las bicapas lipídicas y por eso difunden con rapidez a través de las mismas, igual que las moléculas hidrófobas (p. ej., las moléculas con una base esteroidea, como el estradiol o la vitamina D). De un modo parecido, las moléculas polares pequeñas (cuya masa es < 75 Da, como el agua, el etanol y la urea) atraviesan las membranas con facilidad. Por el contrario, la bicapa lipídica se comporta como una barrera eficaz frente al paso de moléculas polares grandes, incluso aquellas que pesan poco más de 75 Da, como la glucosa. Las bicapas lipídicas también son impermeables a los iones, independientemente de su tamaño, por la carga y el grado de hidratación. A continuación se abordan los mecanismos especializados que regulan el transporte a través de las membranas plasmáticas.

Transportadores y canales

El transporte de cada una de las moléculas polares de mayor tamaño que deben atravesar las membranas para mantener las funciones celulares normales (p. ej., la captación de nutrientes y eliminación de desechos) exige típicamente un complejo de proteínas específico en la membrana plasmática. Para el transporte de moléculas de bajo peso (iones y moléculas pequeñas de hasta unos 1.000 Da) se pueden emplear *proteínas de los canales* y *proteínas transportadoras* (aunque este apartado se centra en las membranas plasmáticas, se debe recordar que se necesitan poros y canales parecidos para el transporte a través de las membranas de los orgánulos). Cada una de las moléculas transportadas (p. ej., iones, azúcares, nucleótidos) necesita un transportador, que típicamente es muy específico (p. ej., glucosa, pero no galactosa):
- Las *proteínas de los canales* crean poros hidrófilos que, cuando se abren, permiten un rápido desplazamiento de solutos (que suele verse limitado por su tamaño y carga; fig. 1.8).
- Las *proteínas transportadoras* se ligan a su soluto específico y sufren una serie de cambios de conformación para transferir el ligando a través de la membrana; su transporte es relativamente lento.

En muchos casos, el gradiente de concentración y/o eléctrico entre el interior y el exterior de la célula controla el movimiento de solutos en el *transporte pasivo* (virtualmente todas las membranas plasmáticas tienen una diferencia de potencial entre ellas, de forma que el interior es relativamente negativo en comparación con el exterior). En otros casos, se consigue el *transporte activo* de determinados solutos *contra* su gradiente de concentración gracias a moléculas transportadoras (no canales) empleando para ello la energía liberada por hidrólisis del ATP o un gradiente iónico acoplado. Entre las ATPasas transportadoras se encuentra la interesante *proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR)*, que extrae mediante bombeo los compuestos polares (p. ej., los quimioterápicos) de la célula y puede causar que las células neoplásicas se hagan resistentes al tratamiento.

Como las membranas muestran una permeabilidad libre al agua, esta entra y sale de las células por ósmosis, en función de las concentraciones de solutos relativas. Por eso, cuando existe un exceso de sal extracelular en comparación con el citosol *(hipertonicidad)* se produce una salida neta de agua de las células, mientras que la *hipotonicidad* causa la entrada de agua a las células. El citosol es rico en metabolitos cargados y proteínas, que atraen un gran número de contraiones que tienden a incrementar la osmolaridad intracelular. En consecuencia, para evitar la sobrehidratación, las células deben extraer mediante bombeo iones inorgánicos pequeños (p. ej., Na^+) de forma continua, típicamente mediante la actividad de las ATPasas intercambiadoras de iones de la membrana. La pérdida de la capacidad de generar energía (p. ej., en las células con lesiones por toxinas o isquemia) genera una tumefacción osmótica y acaba rompiendo las células. Unos mecanismos de transporte parecidos regulan también el pH intracelular y dentro de los orgánulos; la mayor parte de las enzimas del citosol prefieren funcionar con un pH de 7,4, mientras que las lisosómicas trabajan mejor con un pH de 5 o inferior.

Captación mediada por receptor y en fase líquida

La captación de líquidos o macromoléculas por la célula, que se llama *endocitosis*, tiene lugar por dos mecanismos fundamentales (v. fig. 1.8). Algunas moléculas pequeñas, incluidas algunas vitaminas, son captadas por invaginaciones de la membrana plasmática llamadas *cavéolas*. La captación de moléculas más grandes debe realizarse tras la unión a unos receptores específicos de la superficie celular; la internalización tiene lugar por un proceso de invaginación de la membrana regulado por una matriz intracelular de proteínas *clatrina*. La clatrina es un hexámero de proteínas que se ensamblan de forma espontánea en una red parecida a una cesta para dirigir el proceso de invaginación. Posteriormente volveremos sobre este tema.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

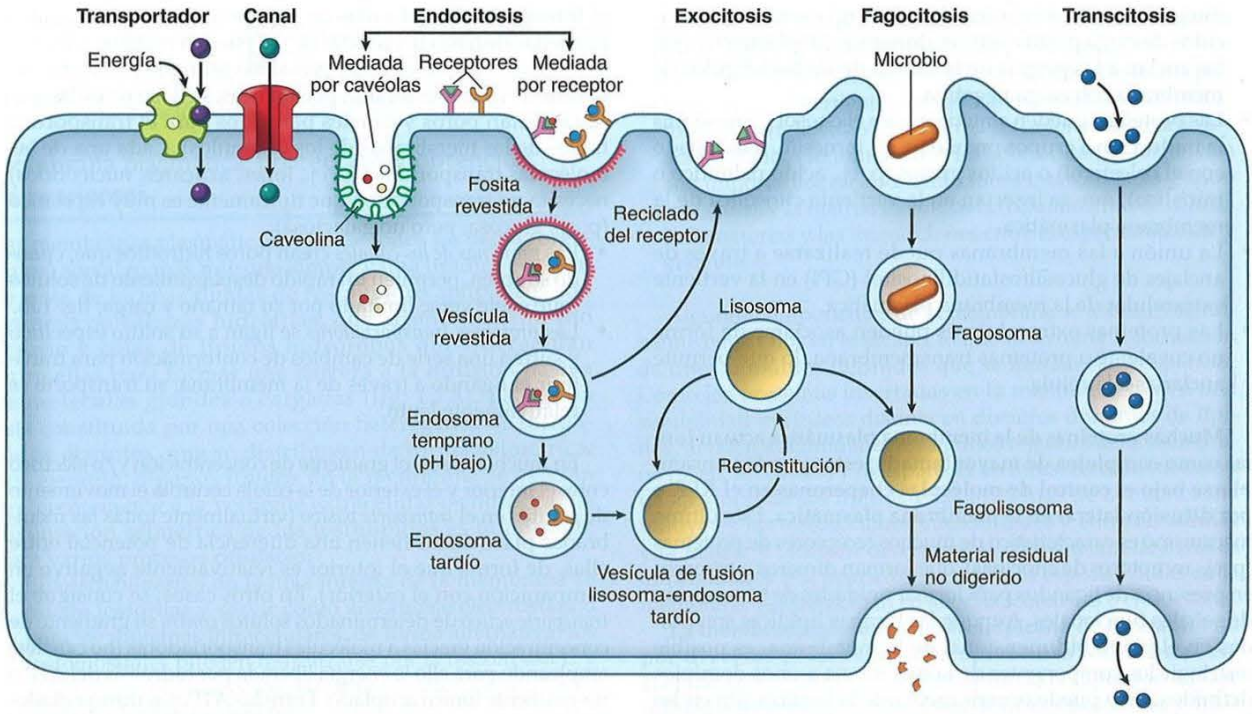


Figura 1.8 Desplazamiento de moléculas pequeñas y estructuras más grandes a través de las membranas. La bicapa lipídica es relativamente impermeable a todas las moléculas, salvo las más pequeñas y/o hidrófobas. Por tanto, para poder importar o exportar moléculas cargadas se necesitan proteínas transportadoras transmembrana específicas; para poder internalizar o externalizar proteínas grandes, partículas complejas e incluso células es preciso rodearlas de un segmento de membrana. Los solutos pequeños cargados pueden desplazarse a través de las membranas usando canales o transportadores; en general, cada molécula emplea su propio transportador único. Los *canales* se emplean cuando los gradientes de concentración permiten controlar el movimiento de los solutos. Se necesitan *transportadores* cuando es preciso desplazar un soluto *contra* su gradiente de concentración. La captación mediada por receptor y en fase líquida de sustancias se realiza mediante vacuolas rodeadas de membrana. Las *cavéolas* endocitan líquido extracelular, proteínas de la membrana y algunas moléculas unidas a receptor (como el folato) en un proceso dirigido por las proteínas caveolina concentradas en las balsas lipídicas. La *pinocitosis* de líquido extracelular y de la mayor parte de los complejos receptor de superficie-ligando se realiza mediante *fositas y vesículas revestidas por clatrina*. Tras la internalización, la clatrina se disocia y puede reutilizarse, mientras que la vesícula resultante madura y se acidifica de forma progresiva. En el endosoma precoz y/o tardío se puede liberar el ligando de su receptor (p. ej., el hierro se libera de la transferrina unida al receptor de transferrina) y se recicla el receptor hacia la superficie celular para iniciar un nuevo ciclo. Otra alternativa es que el receptor y el ligando dentro de los endosomas se fusionen con los lisosomas (p. ej., el factor de crecimiento epidérmico ligado a su receptor) y tras la degradación completa la vesícula de fusión lisosoma-endosoma tardío permite reconstituir los lisosomas. La *fagocitosis* consiste en la invaginación de grandes partículas rodeadas de membrana no mediada por clatrina y típicamente es realizada por fagocitos especializados (p. ej., macrófagos o neutrófilos). Los fagosomas que se generan se acaban fusionando con los lisosomas para facilitar la degradación del material internalizado. La *transcitosis* consiste en el transporte transcelular mediante endocitosis de solutos y/o ligandos unidos de una vertiente de la célula a la otra. La *exocitosis* es el proceso mediante el cual las vesículas rodeadas de membrana se fusionan con la membrana plasmática y descargan su contenido hacia el espacio extracelular.

El proceso que permite exportar las moléculas grandes de la célula se llama *exocitosis*. En este proceso, las proteínas sintetizadas y empaquetadas en el RER y el aparato de Golgi se concentran en vesículas secretoras, que posteriormente se fusionan con la membrana plasmática, liberando su contenido.

La *transcitosis* alude al desplazamiento de las vesículas endocitadas entre los compartimentos apical y basolateral de las células; este mecanismo permite la transferencia de gran cantidad de proteínas intactas a través de las barreras epiteliales (p. ej., el paso de los anticuerpos ingeridos en la leche materna a través de los epitelios intestinales) o el desplazamiento rápido de grandes volúmenes de solutos. De hecho, es probable que el aumento de la transcitosis esté implicado en la mayor permeabilidad que se encuentra en las neoplasias.

A continuación vamos a analizar las dos formas de endocitosis que se han mencionado anteriormente.

- *Endocitosis mediada por cavéolas.* Las cavéolas («pequeñas cuevas») son invaginaciones de la membrana plasmática *no revestidas* asociadas a moléculas ligadas a GPI, proteínas de unión al monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), cinasas de la familia SRC y el receptor de folato. La caveolina es la principal proteína estructural de las cavéolas. La internalización de las mismas con cualquier molécula que puedan tener ligada y líquido extracelular asociado se llama *potocitosis*, que literalmente sería «sorbitos celulares». Aunque posiblemente las cavéolas participen en el paso transmembrana de algunas moléculas (p. ej., folato), parece que también contribuyen a regular la transmisión de señales transmembrana y/o la adhesión celular a través de la internalización de receptores e integrinas. Las mutaciones en la caveolina se asocian a la distrofia muscular y a alteraciones eléctricas en el corazón.
- *Pinocitosis y endocitosis mediada por receptor* (v. fig. 1.8). La *pinocitosis* («bebida celular») es un proceso en fase líquida. La membrana plasmática se invagina y se separa para formar una vesícula citoplásmica; tras liberar su carga, las vesículas endocitadas se reciclan hacia la membrana plasmática *(exocitosis)* para iniciar otro ciclo de ingesta. Existe un estrecho equilibrio entre la endocitosis y la exocitosis y son procesos muy activos, dado que una célula típicamente ingiere por pinocitosis un 10-20% de su volumen cada hora y un 1-2% de su propia membrana cada minuto. La pinocitosis y la endocitosis mediada por receptor comienzan con la formación de una *fosita revestida por clatrina*, que

booksmedicos.org

contiene el ligando que se debe internalizar (solo o ligado a su receptor) y que se invagina con rapidez separándose para formar una *vesícula revestida por clatrina*. De este modo, dentro de la vesícula se encuentra atrapado un trago de medio extracelular y las macromoléculas ligadas a receptor, como se comenta a continuación. Las vesículas pierden con rapidez su cubierta y se fusionan con una estructura intracelular ácida, llamada *endosoma precoz*, que madura progresivamente a endosoma tardío y se acaba fusionando con los lisosomas.

La *endocitosis mediada por receptor* representa el principal mecanismo de captación de algunas macromoléculas, como la transferrina y la lipoproteína de baja densidad (LDL). Estas macromoléculas se unen a receptores localizados en las fositas revestidas por clatrina. Tras su unión a estos receptores específicos, LDL y transferrina son endocitadas en vesículas que maduran a endosomas precoces y tardíos. En el entorno ácido del endosoma, LDL y transferrina liberan los ligandos que llevan unidos (colesterol y hierro, respectivamente), que salen hacia el citosol y luego se recicla el receptor de LDL y transferrina hacia la membrana plasmática. Los defectos en el transporte mediado por receptor de LDL son responsables de la hipercolesterolemia familiar, descrita en el capítulo 7.

Citoesqueleto

La capacidad de las células de adoptar una forma determinada, mantener la polaridad, organizar los orgánulos intracelulares y desplazarse depende del andamiaje intracelular de proteínas, llamado *citoesqueleto* (fig. 1.9). En las células eucariotas existen tres clases principales de proteínas del citoesqueleto:

- Los *microfilamentos de actina* son fibrillas de 5-9 nm de diámetro que se organizan a partir de la proteína actina globular (actina **G**), que es la proteína más abundante en el citosol celular. Los monómeros de actina G se polimerizan de forma no covalente en filamentos largos (actina **F**), que se entrelazan para formar hélices de dos cadenas. En las células musculares, la proteína filamentosa *miosina* se une a la actina y se desplaza a lo largo de ella, usando como energía la hidrólisis del ATP (la base de la contracción muscular). En las células no musculares, la actina F se ensambla gracias a una serie de proteínas de unión a la actina en haces bien organizados y redes que controlan la forma y el movimiento de la célula.
- Los *filamentos intermedios* son fibrillas de 10 nm de diámetro, que representan una familia extensa y heterogénea. Entre los miembros destacan las *laminas A, B* y *C*, que contribuyen a la estructura de la lámina nuclear. Los tipos concretos de filamentos intermedios tienen unos patrones de expresión específicos de cada tejido, que son útiles para identificar la célula de origen en los tumores poco diferenciados.
  - *Vimentina:* células mesenquimatosas (fibroblastos, endotelio), que anclan los orgánulos intracelulares.
  - *Desmina:* células musculares, donde se forma el andamiaje sobre el cual se contraen la actina y la miosina.
  - *Neurofilamentos:* axones de las neuronas, a los que dota de fuerza y flexibilidad.
  - *Proteína gliofibrilar ácida:* células gliales que mantienen a las neuronas.
  - *Citoqueratinas:* las células epiteliales expresan más de 30 tipos distintos con patrones de expresión diferentes según su origen (p. ej., epitelio pulmonar o digestivo). Pueden emplearse como marcadores histoquímicos para los diversos epitelios.

  Los filamentos intermedios se localizan principalmente en una estructura polimerizada parecida a una soga y principalmente dotan a las células de fuerza de tensión para soportar el estrés mecánico. Las laminas de la membrana nuclear no solo son importantes porque mantienen la morfología del núcleo, sino también porque regulan la transcripción de los genes nucleares. La enorme importancia de las laminas se pone de relieve en los infrecuentes pero fascinantes trastornos que se producen por mutaciones en las mismas, que van desde algunos tipos de distrofia muscular a la progeria, que cursa con envejecimiento prematuro. Los filamentos intermedios también forman las principales proteínas estructurales de la epidermis y el pelo.
- Los *microtúbulos* son fibrillas de 25 nm de grosor, constituidos por dímeros polimerizados de forma no covalente de α- y β-tubulina dispuestos en una serie de tubos huecos que se elongan o reducen de tamaño de forma constante y tienen una polaridad definida, de forma que los extremos se llaman «+» o «–». El extremo «–» está típicamente inmerso en un *centro organizador de microtúbulos (MTOC o centrosoma)* cercano al núcleo, donde se asocia a un par de *centríolos*, mientras que el extremo «+» se elonga o disminuye de tamaño en respuesta a los diversos estímulos incorporando o eliminando dímeros de tubulina. Los microtúbulos participan en varias funciones celulares importantes:
  - Cables de soporte para las proteínas «motoras moleculares», que permiten el movimiento de las vesículas y los orgánulos dentro de las células. Las *cinesinas* son los motores del transporte anterógrado (de – a +) y las *dineínas* lo son del retrógrado (de + a –).
  - Soporte mecánico para la separación de las cromátidas hijas durante la mitosis.
  - Núcleo de los cilios *primarios*, proyecciones no móviles solitarias de las células nucleadas, que ayudan a regular la proliferación y la diferenciación.
  - El núcleo de los cilios móviles (p. ej., en el epitelio bronquial) o los flagelos (en los espermatozoides).

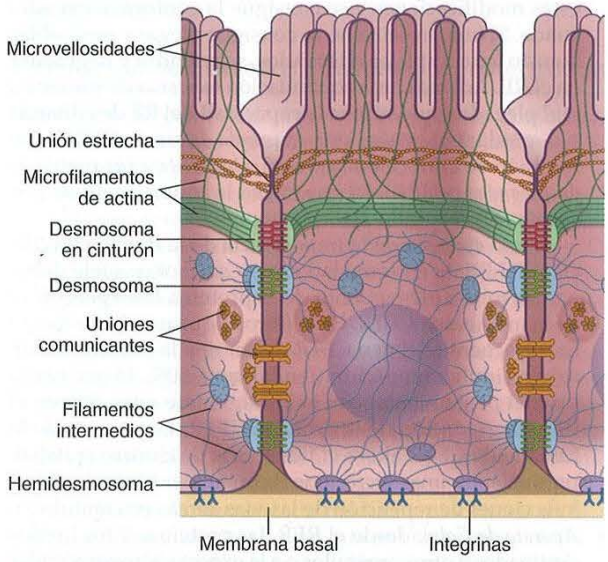


Figura 1.9 Elementos del citoesqueleto e interacciones intercelulares. La adhesión interepitelial se basa en las interacciones de varias proteínas de superficie, incluidas las *uniones estrechas* y los *desmosomas*; la adhesión a la MEC depende de las integrinas celulares (y las proteínas asociadas) en el seno de los *hemidesmosomas*. Véanse detalles en el texto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Interacciones intercelulares

Las células interaccionan y se comunican entre ellas mediante la formación de uniones que les dotan de un enlace mecánico y permiten a los receptores de superficie reconocer los ligandos en otras células. Las *uniones intercelulares* se organizan en tres tipos básicos (v. fig. 1.9):

- *Uniones oclusivas (estrechas)*, que sellan el espacio entre las células adyacentes y generan de este modo una barrera continua que limita el desplazamiento paracelular (entre las células) de iones y otras moléculas. Vistas *de frente*, las uniones oclusivas forman una densa trama a modo de red de contactos macromoleculares entre las células vecinas. Los complejos implicados en estas interacciones intercelulares están compuestos por múltiples proteínas, incluidas *ocludina* y *claudina*. Además de comportarse como una barrera de alta resistencia frente al desplazamiento de solutos, las uniones oclusivas también mantienen la polaridad celular porque forman el límite entre la región apical y basolateral de las células. Es importante recordar que estas uniones (igual que los desmosomas que se comentan más adelante) son estructuras dinámicas que pueden disociarse y volver a formarse si fuera preciso para facilitar la proliferación epitelial o la migración de células inflamatorias.
- *Uniones de anclaje (desmosomas)*, que unen las células (y sus citoesqueletos intracelulares) de forma mecánica a otras células o a la MEC. Cuando el foco de adhesión se encuentra entre las células y es pequeño, se denomina *desmosoma puntual*. Cuando este foco une la célula con la MEC, se habla de *hemidesmosoma*. También pueden existir dominios de adhesión parecidos como anchas bandas entre las células, situación que se denomina *desmosoma en cinturón*. Las uniones intercelulares mediante desmosomas se forman por la asociación homotípica de unas glucoproteínas transmembrana llamadas *cadherinas*.
  - En los desmosomas puntiformes, las cadherinas se unen a filamentos intermedios intracelulares y permiten la comunicación de las fuerzas mecánicas (y también su disipación) entre múltiples células.
  - En los desmosomas en cinturón, las moléculas de adhesión transmembrana se asocian a microfilamentos intracelulares de actina, lo que les permite influir sobre la forma y/o motilidad celular.
  - En los hemidesmosomas, las proteínas conectoras transmembrana se llaman *integrinas;* igual que las cadherinas, estas se unen a filamentos intermedios intracelulares, de forma que unen funcionalmente el citoesqueleto con la MEC. Los *complejos de adhesión focal* son grandes complejos de macromoléculas localizados en los hemidesmosomas e incluyen proteínas que pueden generar señales intracelulares cuando las células experimentan un aumento del estrés por cizallamiento, como le ocurre al endotelio en el torrente circulatorio o los miocardiocitos en un fracaso cardíaco.
- *Uniones comunicantes (en hendidura)*, que intervienen en el paso de señales químicas o eléctricas de una célula a otra. La unión está constituida por una organización plana densa de poros de 1,5-2 nm (llamados *conexones*) formados por hexámeros de las proteínas transmembrana *conexinas*. Estos poros permiten el paso de iones, nucleótidos, azúcares, aminoácidos, vitaminas y otras moléculas pequeñas; la permeabilidad de la unión se reduce con rapidez por un pH intracelular bajo o por el aumento del calcio intracelular. Las uniones en hendidura tienen un papel clave en la comunicación intercelular; en los miocardiocitos, por ejemplo, el calcio fluye entre las células a través de uniones en hendidura, lo que permite al miocardio comportarse como un sincitio funcional que puede realizar ondas de contracción coordinadas, lo que genera el latido cardíaco.

Maquinaria biosintética: retículo endoplásmico y aparato de Golgi

Las proteínas y enzimas estructurales de la célula se renuevan de forma constante por un equilibrio entre la síntesis mantenida y la degradación intracelular. El retículo endoplásmico (RE) es el sitio de síntesis de todas las proteínas transmembrana y los lípidos necesarios para el ensamblaje de la membrana plasmática y los orgánulos celulares, incluido el propio RE. También es el lugar inicial de síntesis de todas las moléculas destinadas a la exportación por parte de la célula. El RE se organiza en una trama interconectada similar a una red de túbulos ramificados y láminas aplanadas, que forman una sábana continua alrededor de una luz única, que se encuentra contigua al entorno extracelular. El RE está compuesto por distintos dominios, que se distinguen por la ausencia o presencia de ribosomas (v. fig. 1.6).

- *RE rugoso (RER):* los ribosomas rodeados por membrana en la vertiente citosólica del RER traducen el ARNm en proteínas, que salen hacia la luz del RE o se integran en la membrana del RE. Este proceso se dirige por unas *secuencias de señal* específicas en el extremo N terminal de las proteínas nacientes. Las proteínas se insertan en los pliegues del RE y deben plegarse de forma adecuada para poder asumir una conformación funcional y conformar complejos de orden mayor. Un correcto plegado de los dominios extracelulares de muchas proteínas se basa en la formación de enlaces disulfuro. Una serie de trastornos hereditarios, incluidos muchos casos de hipercolesterolemia familiar (v. capítulo 6), se deben a mutaciones que alteran la formación de los enlaces disulfuro. Además, los oligosacáridos unidos en N (moléculas de azúcar unidos a residuos de asparagina) se añaden en el RE. Las *chaperonas* retienen a las proteínas en el RE hasta que se completan estas modificaciones y se consigue la conformación adecuada. Si una proteína no se consigue plegar y ensamblar bien en los complejos adecuados, se retendrá y degradará en el RE. Además, una acumulación excesiva de proteínas mal plegadas, que supera la capacidad del RE de editarlas y degradarlas, genera una *respuesta de estrés del RE* (que también se conoce como *respuesta frente a las proteínas desplegadas* o *UPR*), lo que causa la muerte celular por *apoptosis* (v. capítulo 2).

  Como ejemplo de la importancia de la función de edición del RE, la enfermedad *fibrosis quística* se suele deber a un error de plegamiento de la proteína transportadora de la membrana CFTR. En la fibrosis quística, la mutación más frecuente del gen *CFTR* determina la pérdida de un solo residuo aminoácido (fenilalanina 508), lo que causa un mal plegamiento, con la consiguiente retención en el RE y degradación de la proteína CFTR. La pérdida de la función de CFTR altera el transporte de cloruro epitelial, produciendo unas secreciones bronquiales hiperviscosas e infecciones de repetición de las vías aéreas (v. capítulo 7).
- *Aparato de Golgi:* desde el RER, las proteínas y los lípidos destinados a otros orgánulos o a la exportación extracelular son transferidos al aparato de Golgi. Este orgánulo está constituido por cisternas apiladas que van modificando progresivamente las proteínas de forma ordenada desde *cis* (cerca del RE) a *trans* (cerca de la membrana plasmática); el paso de

booksmedicos.org

las macromoléculas entre las distintas cisternas se produce dentro de vesículas rodeadas por membrana. Conforme se desplazan las moléculas de *cis* a *trans*, los oligosacáridos unidos en N añadidos originalmente a las proteínas en el RE se cortan y se modifican de forma escalonada; se añaden también oligosacáridos unidos a O (moléculas de azúcar unidas a serina o treonina). Parte de esta glucosilación es importante para dirigir las moléculas hacia los lisosomas (a través del receptor de manosa-6-fosfato); otros aductos de glucosilación pueden ser importantes para las interacciones entre las células o entre estas y la matriz o también para la eliminación de células viejas (p. ej., plaquetas o eritrocitos). Además de la glucosilación escalonada de los lípidos y proteínas, la *red cis del Golgi* es el lugar desde el que se reciclan las proteínas hacia el RE, mientras que la *red trans del Golgi* es el lugar donde las proteínas y los lípidos son dirigidos hacia otros orgánulos (incluida la membrana plasmática) o hacia las vesículas secretoras para la liberación extracelular. El complejo de Golgi es especialmente prominente en las células especializadas en la secreción, como las caliciformes intestinales, el epitelio bronquial (que secreta gran cantidad de moco rico en polisacáridos) y las células plasmáticas (que secretan gran cantidad de anticuerpos).

- *RE liso (REL):* el REL es relativamente escaso en la mayor parte de las células y forma la transición desde el RER a las vesículas de transporte que se dirigen hacia el aparato de Golgi. Sin embargo, en las células que sintetizan hormonas esteroideas (p. ej., gónadas o suprarrenales) o catabolizan moléculas liposolubles (p. ej., hígado), el REL puede ser especialmente llamativo. De hecho, la exposición repetida a compuestos que se metabolizan en el REL (p. ej., fenobarbital, que se cataboliza por el sistema del citocromo P-450) determina una hiperplasia reactiva del mismo. El REL también es responsable del secuestro intracelular de calcio; la consiguiente liberación desde el REL al citosol puede mediar una serie de respuestas frente a las señales extracelulares. Además, en las células musculares, un REL especializado, que se llama *retículo sarcoplásmico*, es responsable de la liberación y el secuestro cíclico de iones calcio, que regulan la contracción y relajación muscular, respectivamente.

Eliminación de desechos: lisosomas y proteosomas

Como ya se ha comentado de forma breve antes, **la eliminación de los desechos celulares depende de la actividad de los lisosomas y proteosomas** (fig. 1.10).

- Los *lisosomas* son orgánulos rodeados por membrana que contienen aproximadamente unas 40 hidrolasas ácidas distintas (enzimas que actúan mejor con un pH ácido ≤ 5), incluidas proteasas, lipasas, nucleasas, glucosidasas, fosfatasas y sulfatasas. Las enzimas lisosómicas se sintetizan inicialmente en la luz del RE y luego son marcadas con un residuo de manosa-6-fosfato (M6P) en el aparato de Golgi. Estas proteínas modificadas con M6P pasan luego a los lisosomas a través de unas vesículas trans del aparato de Golgi que expresan receptores para M6P. Las demás macromoléculas destinadas al catabolismo en los lisosomas llegan por una de las tres vías siguientes (v. fig. 1.10):
  - El material internalizado mediante pinocitosis en fase líquida o endocitosis mediada por receptor pasa desde la membrana plasmática al endosoma precoz y luego el endosoma tardío para terminar en el lisosoma, y durante este proceso la acidez aumenta de forma progresiva. El endosoma precoz es el primer compartimento ácido encontrado, pero las enzimas proteolíticas solo empiezan a realizar una digestión significativa en el endosoma tardío; los endosomas tardíos maduran a lisosomas.
  - Los orgánulos senescentes y los complejos proteicos de gran tamaño pueden ser introducidos en los lisosomas mediante el proceso llamado *autofagia*. Por mecanismos poco comprendidos, los orgánulos obsoletos se rodean de una doble membrana derivada del RE; la membrana se expande progresivamente para rodear una colección de estructuras y forma un *autofagosoma*, que se fusiona con los lisosomas en los que se cataboliza el contenido. Además de facilitar el recambio de los elementos celulares viejos o muertos, la autofagia también permite mantener la viabilidad celular durante el agotamiento de nutrientes. La importancia de la autofagia en la biología celular fue reconocida mediante la concesión en 2016 del Premio Nobel a Yoshinori Ohsumi por sus descubrimientos sobre los mecanismos de la autofagia. Este tema se aborda en detalle en el capítulo 2.
  - La *fagocitosis* de los gérmenes o de fragmentos grandes de matriz o restos celulares la realizan principalmente los fagocitos profesionales (macrófagos y neutrófilos). El material es incorporado para formar un *fagosoma*, que posteriormente se fusiona con un lisosoma.
- Los *proteosomas* realizan un papel esencial en la degradación de las proteínas del citosol (v. fig. 1.10); entre estas se incluyen las proteínas desnaturalizadas o mal plegadas (igual que sucede en el RE) y también otras proteínas cuyas concentraciones y semivida tienen que estar estrechamente reguladas (como los factores de transcripción). Muchas proteínas destinadas a la destrucción en el proteosoma (pero no todas) se marcan tras la adición covalente de una proteína llamada *ubicuitina*. Las moléculas poliubicuitinadas se despliegan progresivamente y se van introduciendo en el complejo del proteosoma polimérico, un cilindro que contiene múltiples actividades proteasas distintas, cuyo sitio activo se dirige hacia el núcleo hueco. Los proteosomas digieren las proteínas en pequeños fragmentos (6-12 aminoácidos), que posteriormente se degradan a los aminoácidos constituyentes y se reciclan o presentan a las células inmunitarias en presencia de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad I, un componente importante de la vigilancia inmunitaria del huésped.

METABOLISMO CELULAR Y FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Las mitocondrias evolucionaron a partir de procariotas ancestrales que fueron incorporados por eucariotas primitivos hace unos 1.500 millones de años. Este origen explica que las mitocondrias tengan su propio ADN genómico (circular, 1% aproximadamente del ADN celular total), que codifica un 1% de las proteínas celulares totales y un 20% de las proteínas implicadas en la *fosforilación oxidativa*. Aunque los genomas son pequeños, las mitocondrias pueden realizar todos los pasos de replicación, transcripción y traducción del ADN. Es interesante que la maquinaria mitocondrial sea similar a las bacterias actuales; por ejemplo, las mitocondrias inician la síntesis de proteínas con N-formilmetionina y son sensibles a los antibióticos antibacterianos.

Las mitocondrias son dinámicas y sufren continuamente fisión y fusión con otras mitocondrias; de este modo, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

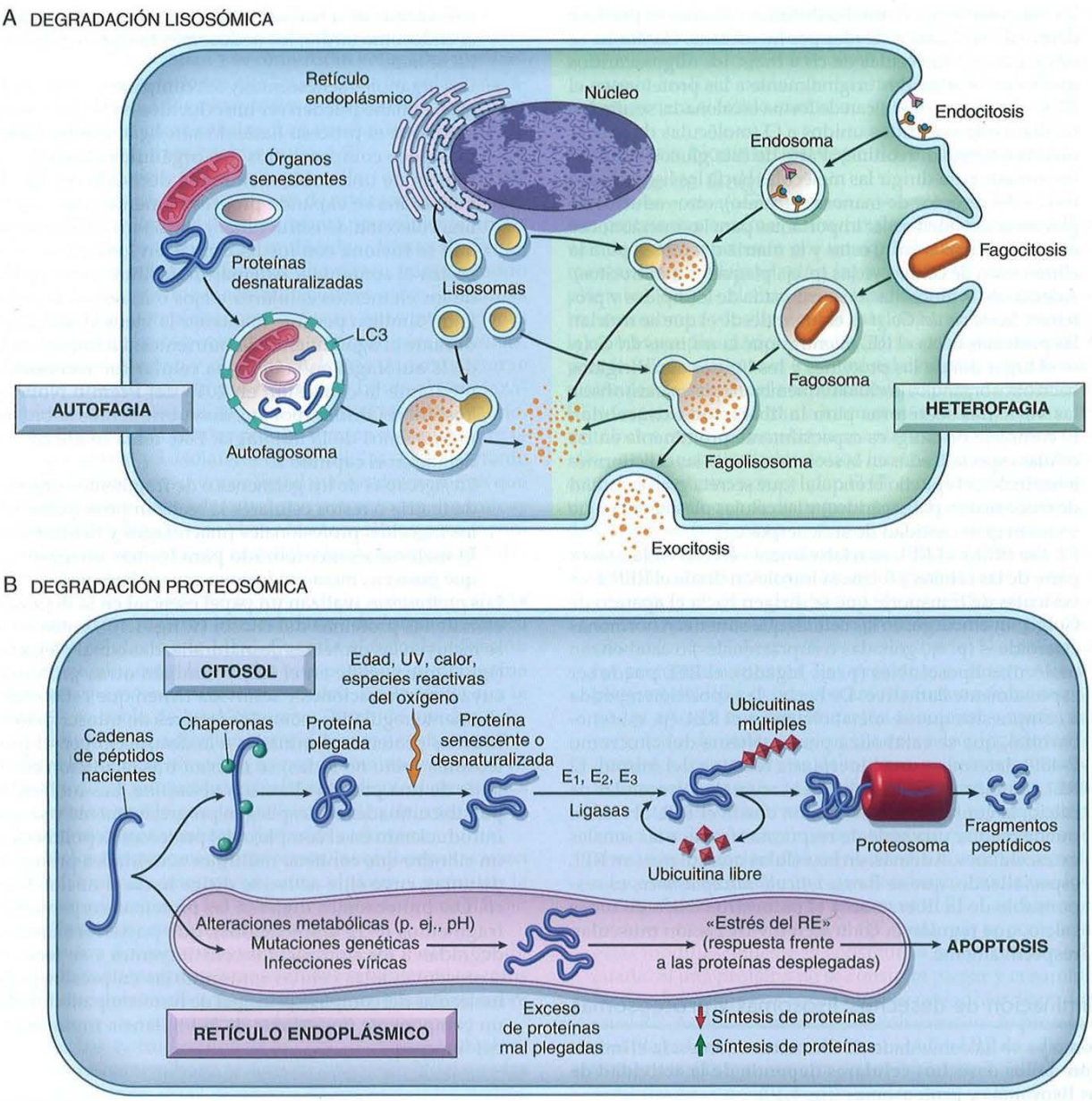


Figura 1.10 Catabolismo intracelular. (A) Degradación lisosómica. En la *heterofagia (lado derecho)* los lisosomas se fusionan con endosomas o fagosomas para facilitar la degradación del contenido internalizado (v. fig. 1.8). Los productos finales pueden liberarse al citosol para ser empleados en la nutrición o descargarse al espacio extracelular *(exocitosis)*. En la *autofagia (lado izquierdo)* los orgánulos senescentes o las proteínas desnaturalizadas son seleccionados para que los degraden los lísosomas rodeándolos de una doble membrana derivada del RE y marcada por las proteínas LC3 (cadena ligera 3 de la proteína asociada a los microtúbulos 1A/1B). Los factores de estrés celular, como la falta de nutrientes o algunas infecciones intracelulares, pueden activar también la vía autofágica. (B) Degradación por proteosomas. Las proteínas citosólicas que deben ser recambiadas (p. ej., factores de transcripción o proteínas reguladoras), las proteínas senescentes o las proteínas desnaturalizadas por estrés mecánico o químico extrínseco también pueden ser marcadas mediante múltiples moléculas de ubicuitina (gracias a la activación de las ubicuitina ligasas E_1, E_2 y E_3). Esto marca las proteínas para su degradación por los proteosomas, complejos citosólicos con múltiples subunidades que degradan las proteínas en pequeños fragmentos peptídicos. Una elevada concentración de proteínas mal plegadas en el RE activa una respuesta protectora frente a las proteínas no plegadas, que causa una extensa reducción de la síntesis de proteínas, con un aumento específico de las chaperonas que puede facilitar el replegado de las proteínas. Si este mecanismo no resulta suficiente para afrontar las concentraciones de proteínas mal plegadas, se inducirá la apoptosis.

mitocondrias pueden sufrir una renovación regular para evitar los cambios degenerativos que podrían ocurrir por trastornos genéticos o por las lesiones causadas por radicales libres del oxígeno. Las mitocondrias sufren un recambio rápido y se estima que su semivida oscila entre 1 y 10 días, en función del tejido, el estado nutricional, las exigencias metabólicas y las lesiones intercurrentes. Como el óvulo aporta la inmensa mayoría de los orgánulos citoplásmicos al cigoto fecundado, el ADN mitocondrial es prácticamente todo de *herencia materna*. Sin embargo, como los elementos proteicos de las mitocondrias proceden tanto de la transcripción de genes nucleares como mitocondriales, los trastornos mitocondriales pueden ser ligados a X, autosómicos o de herencia materna.

booksmedicos.org

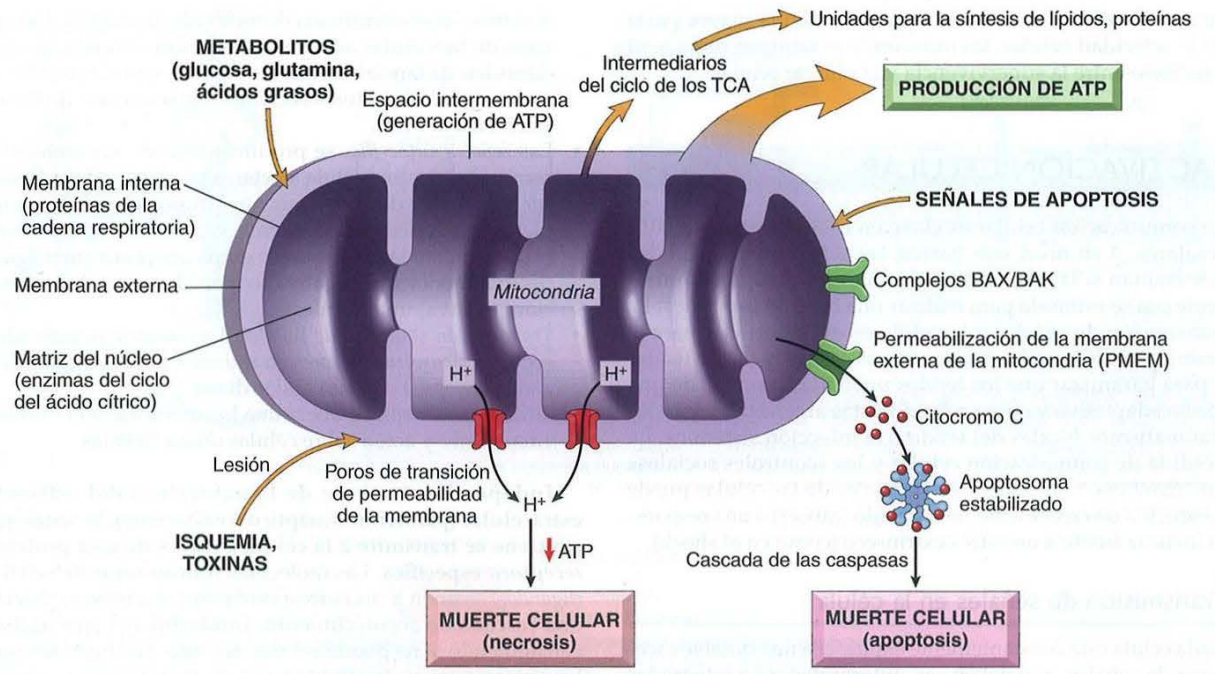


Figura 1.11 Funciones de las mitocondrias. Además de generar de forma eficiente ATP a partir de los sustratos de hidratos de carbono y ácidos grasos, las mitocondrias tienen un papel importante en el metabolismo intermedio, porque sirven como fuente de moléculas empleadas en la síntesis de lípidos y proteínas, y también participan como elemento central en la toma de decisiones sobre la muerte o la vida de las células.

Las mitocondrias aportan la maquinaria enzimática para la fosforilación oxidativa (y de este modo consiguen una generación eficaz de energía a partir de sustratos de glucosa y ácidos grasos). También tienen un papel central en el metabolismo anabólico y la regulación de la muerte celular programada, que se denomina «apoptosis» (fig. 1.11).

Producción de energía. Cada mitocondria tiene dos membranas separadas y especializadas. La membrana interna contiene las enzimas de la cadena respiratoria plegadas en crestas. Esta rodea un espacio de matriz central, en el que se contienen la mayor parte de las enzimas metabólicas, como las del ciclo del ácido cítrico. Fuera de la membrana interna se encuentra el espacio intermembranoso, donde se produce la síntesis de ATP y que se limita por la membrana externa; esta última está salpicada de proteínas porinas, que forman los canales acuosos permeables a las moléculas pequeñas (< 5.000 Da). Las moléculas más grandes (e incluso algunas polares de menor tamaño) necesitan transportadores específicos.

La principal fuente de energía para la realización de todas las funciones celulares básicas procede del metabolismo oxidativo. Las mitocondrias oxidan sustratos a CO_2 y en el proceso transfieren electrones ricos en energía desde la molécula original (p. ej., glucosa) al oxígeno molecular. La oxidación de diversos metabolitos regula las bombas de iones hidrógeno (protones), que transfieren estos iones H^+ desde la matriz central al espacio intermembranoso. Cuando estos iones H^+ circulan a favor de su gradiente electroquímico, la energía liberada se emplea para la síntesis de *ATP*.

Debe destacarse que la cadena de transporte de electrones no siempre tiene que estar acoplada a la generación de ATP. Así, una proteína de la membrana interna enriquecida en la grasa parda y llamada termogenina (o UCP-1 = proteína desacoplante 1) es un transportador de protones, que puede disipar el gradiente de protones (desacoplarlo de la fosforilación oxidativa) en forma de calor (termogenia sin escalofríos). Como producto intermedio natural (aunque en general a concentraciones bajas) de la oxidación de los sustratos y el transporte de electrones, las mitocondrias son también una fuente importante de especies reactivas del oxígeno (p. ej., radicales libres del oxígeno, peróxido de hidrógeno); es importante recordar que las lesiones tóxicas, la hipoxia e incluso el envejecimiento de las mitocondrias pueden aumentar de forma significativa el nivel de estrés oxidativo intracelular.

Metabolismo intermedio. La fosforilación oxidativa pura produce abundante ATP, pero también «quema» glucosa a CO_2 y H_2O, liberando moléculas de carbono que se emplean como ladrillos para la síntesis de lípidos o proteínas. Por este motivo, las células de crecimiento rápido (tanto benignas como malignas) aumentan la captación de glucosa y glutamina y reducen la producción de ATP por molécula de glucosa, formando ácido láctico en presencia de una cantidad de oxígeno adecuada. Este fenómeno se denomina efecto Warburg (o glucólisis aeróbica). La glucosa y la glutamina aportan moléculas de carbono que nutren el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) mitocondriales, pero, en lugar de emplearlas para elaborar ATP, los productos intermedios se «derivan» para elaborar lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. De este modo y según el estado de crecimiento de la célula, se podrá modular el metabolismo mitocondrial para apoyar el mantenimiento celular o su crecimiento. En último término, los factores de crecimiento, el aporte de nutrientes y la disponibilidad de oxígeno, además de las vías de transmisión de señales y los sensores que responden frente a estos factores exógenos, gobiernan estas decisiones metabólicas.

Muerte celular. Las mitocondrias se comportan como el Dr. Jekyll y Mr. Hyde. Por un lado, son las fábricas que producen energía en forma de ATP y que permiten a las células sobrevivir; por otro lado, participan en el control de la muerte celular cuando las células se exponen a estímulos nocivos a los que no consiguen adaptarse. En el capítulo 2 se aborda la participación de las mitocondrias en las dos principales formas de muerte celular, la necrosis y la apoptosis. Además

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de aportar ATP y metabolitos que permiten la mayor parte de la actividad celular, las mitocondrias también regulan el equilibrio entre la supervivencia y la muerte celular.

ACTIVACIÓN CELULAR

La comunicación celular es clave en los organismos multicelulares. A su nivel más básico, las señales extracelulares determinan si la célula sobrevive o muere, si queda quiescente o si se estimula para realizar una función específica. La transmisión de señales intercelulares es importante para el embrión en desarrollo, para mantener la organización tisular y para garantizar que los tejidos puedan responder de una forma adaptativa y eficaz a las distintas amenazas, como los traumatismos locales del tejido o la infección sistémica. La pérdida de comunicación celular y los «controles sociales» que mantienen las relaciones normales de las células puede conducir a un crecimiento no regulado (cáncer) o una respuesta ineficaz frente a un estrés extrínseco (como en el shock).

Transmisión de señales en la célula

Cada célula está constantemente expuesta a una notable cacofonía de señales, que deben ser «interpretadas» e integradas en respuestas que beneficien al organismo en su conjunto. Algunas señales pueden inducir la diferenciación de un tipo celular determinado, otras pueden estimular la proliferación y aun otras pueden orientar la célula para que realice una función especializada. La combinación de múltiples señales puede activar otra respuesta totalmente distinta. Muchas células necesitan ciertas señales para mantenerse con vida y, cuando no existen esas señales exógenas adecuadas, mueren por apoptosis.

Las fuentes de las señales a las que responden la mayor parte de las células pueden clasificarse en varios grupos:

- *Patógenos y lesiones en las células vecinas.* Muchas células tienen una capacidad innata de percibir y responder ante la presencia de células lesionadas *(señales de peligro)* y también de invasores extraños, como los microbios. Los receptores que generan estas señales de peligro se abordan en los capítulos 3 y 5.
- *Contactos intercelulares,* mediados por moléculas de adhesión y/o uniones en hendidura. Como se comentó antes, la *transmisión de señales por las uniones en hendidura* se realiza entre las células adyacentes a través de conexones hidrófilos, que permiten el desplazamiento de iones pequeños (p. ej., calcio), de distintos metabolitos y de posibles segundos mensajeros, como el AMPc.
- *Contactos entre las células y la MEC,* mediados por las integrinas, que se abordan en el capítulo 3 en relación con la unión de los leucocitos a otras células durante la inflamación.
- *Moléculas secretadas.* Las moléculas secretadas más importantes son los *factores de crecimiento,* que se comentan más tarde; las *citocinas,* término que se reserva para los mediadores de la inflamación y las respuestas inmunitarias (se comentan también en los capítulos 3 y 5); y *hormonas,* que son secretadas por los órganos endocrinos y actúan sobre distintos tipos celulares (v. capítulo 20).

Las vías de transmisión de señales se pueden clasificar también en distintos tipos en función de las relaciones espaciales entre las células emisoras y receptoras:

- *Señales paracrinas.* Afecta a las células de la vecindad inmediata. La transmisión de señales paracrinas puede implicar el «envío» transmembrana de moléculas que activen receptores en las células adyacentes o factores secretados que difunden distancias cortas. En algunos casos, esto último se consigue con factores secretados que se unen de forma estrecha a la MEC.
- Las *señales autocrinas* se producen cuando las moléculas secretadas por una célula afectan a la misma célula. Puede ser una forma de conseguir que grupos de células completos experimenten una diferenciación sincrónica durante el desarrollo o también puede emplearse para amortiguar (retroalimentación negativa) o amplificar (retroalimentación positiva) una respuesta.
- *Transmisión sináptica de señales.* Las neuronas activadas secretan *neurotransmisores* en uniones celulares especializadas *(sinapsis)* con las células diana.
- *Señales endocrinas.* Se libera una hormona hacia el torrente circulatorio y actúa sobre células diana alejadas.

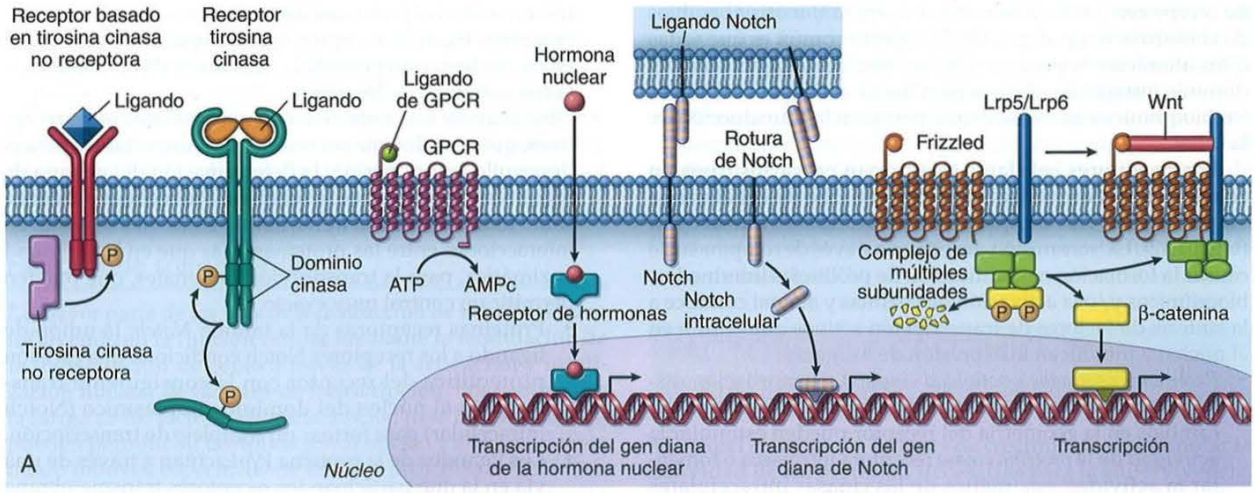
Independientemente de la naturaleza del estímulo extracelular (paracrino, sináptico o endocrino), la señal que contiene se transmite a la célula a través de una proteína *receptora* específica. Las moléculas transmisoras de señales *(ligandos)* se unen a sus correspondientes receptores e inician una cascada de acontecimientos intracelulares, que acaban consiguiendo la respuesta celular deseada. Los ligandos suelen tener una elevada afinidad por sus receptores y a concentraciones fisiológicas se ligan a estos con una especificidad exquisita. Los receptores pueden estar situados en la superficie celular o dentro de la célula (fig. 1.12):

- Los *receptores intracelulares* incluyen factores de transcripción que se activan por ligandos liposolubles que atraviesan con facilidad las membranas plasmáticas. Entre los mismos se encuentran la vitamina D y las hormonas esteroideas, que activan receptores hormonales nucleares. En otros contextos, un ligando transmisor de señales pequeño y/o no polar puede difundir hacia las células adyacentes. Esto sucede en el óxido nítrico (NO), mediante el cual las células endoteliales regulan la presión intravascular. El NO se genera por una célula endotelial activada y luego difunde hacia las células musculares lisas vasculares adyacentes donde activa la guanilato ciclasa para generar GMP cíclico, un segundo mensajero intracelular que provoca la relajación del músculo liso.
- Los *receptores de la superficie celular* suelen ser proteínas transmembrana con dominios extracelulares, que se unen a ligandos activadores. En función del receptor, la unión del ligando puede: 1) abrir canales iónicos (típicamente en las sinapsis entre las células excitables eléctricamente); 2) activar una proteína reguladora asociada capaz de unirse al GTP *(proteína G);* 3) activar una enzima endógena o asociada, con frecuencia una tirosina cinasa, o 4) activar la proteólisis o cambiar la unión o estabilidad de una proteína que activa un factor de transcripción latente. Las actividades 2 y 3 se asocian a unas vías de transmisión de señales por factores de crecimiento implicadas en la proliferación celular, mientras que la actividad 4 es una característica frecuente de múltiples vías (p. ej., Notch, Wnt y Hedgehog), que regulan el desarrollo normal. Como cabe esperar, las señales transducidas por los receptores de la superficie celular suelen alterarse en los trastornos del desarrollo y en el cáncer.

Vías de transducción de señales

La unión de un ligando a un receptor de superficie celular media la transmisión de señales porque induce la agrupación

booksmedicos.org



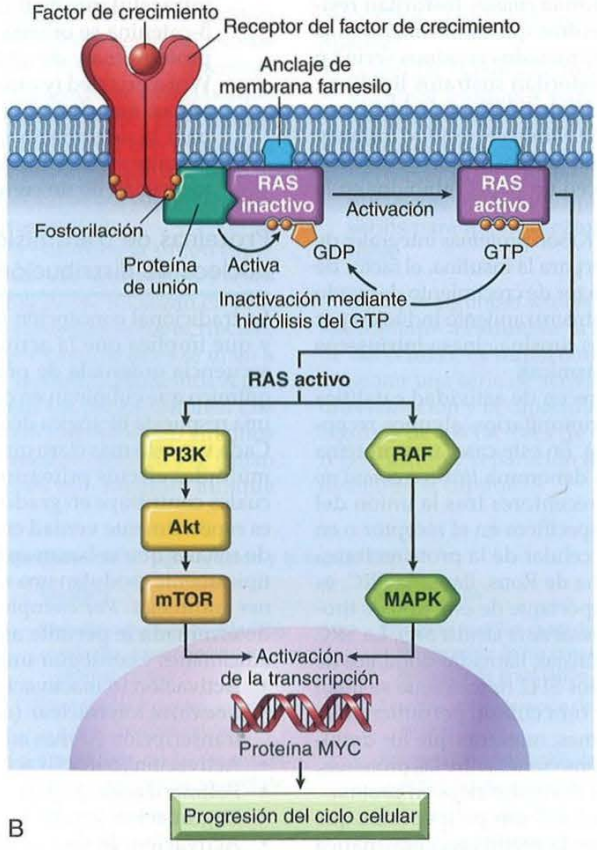


Figura 1.12 Transmisión de señales mediada por receptor. (A) Categorías de receptores transmisores de señales, incluidos los receptores que emplean una tirosina cinasa no receptora; una tirosina cinasa receptora; un receptor nuclear que se une a su ligando y puede influir sobre la transcripción; un receptor con siete dominios transmembrana unido a proteínas G heterotriméricas; Notch, que reconoce un ligando en una célula determinada y se escinde liberando un fragmento intracelular que puede entrar en el núcleo y condicionar la transcripción de algunos genes diana específicos, y la vía Wnt/Frizzled, cuya activación libera β-catenina intracelular a partir de un complejo de proteínas, que normalmente controla su degradación constitutiva. La β-catenina liberada puede migrar luego al núcleo, donde se comporta como un factor de transcripción. Lrp5/Lrp6, las proteínas 5 y 6 relacionadas con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), muestran un elevado grado de homología y se comportan como correceptores en la transmisión de señales de Wnt/Frizzled. (B) Transmisión de señales a través de un receptor basado en tirosina cinasa. La unión de un factor de crecimiento (ligando) provoca la dimerización del receptor con autofosforilación de los residuos de tirosina. La unión de proteínas adaptadoras (o puente) acopla el receptor a RAS inactivo unido a GDP y permite de este modo el desplazamiento de GDP a favor del GTP, con la consiguiente activación de RAS. RAS activado interactúa con RAF y lo activa (la denominada *MAP cinasa cinasa cinasa*). Posteriormente, esta cinasa fosforila la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y esta MAPK activada a su vez fosforila otras proteínas citoplásmicas y factores de transcripción nucleares, generando respuestas celulares. RAS activado también puede interactuar con otros componentes, como fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), que activa otros sistemas de transmisión de señales. La cascada se detiene cuando RAS activado acaba hidrolizando el GTP a GDP y de este modo lo vuelve a convertir en RAS en su forma inactiva. Las mutaciones de RAS que retrasan la hidrólisis del GTP determinan un aumento de la transmisión de señales proliferativas. *GDP,* difosfato de guanosina; *GTP,* trifosfato de guanosina; *mTOR,* diana de la rapamicina en mamíferos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de receptores *(entrecruzamiento de receptores)* u otros cambios de conformación (v. fig. 1.12). El aspecto común es que todas estas alteraciones producen un cambio del estado físico del dominio intracelular del receptor, lo que activa acontecimientos bioquímicos adicionales que permiten la transducción de la señal.

Los receptores celulares se agrupan en varios tipos en función de los mecanismos de transmisión de señales que emplean y las vías bioquímicas intracelulares que activan (v. fig. 1.12). La transmisión de señales a través de receptor suele causar la formación o modificación de productos intermedios bioquímicos y/o la activación de enzimas y al final conduce a la síntesis de factores de transcripción activos que entran en el núcleo y modifican la expresión de los genes:

- *Receptores asociados a actividad cinasa.* La fosforilación distal es una vía común de transducción de las señales. Los cambios en la geometría del receptor pueden estimular la actividad de la *proteína cinasa* receptora intrínseca o fomentar la actividad enzimática de las cinasas intracelulares reclutadas. Estas cinasas añaden residuos fosfato cargados a las moléculas diana. Las *tirosina cinasas* fosforilan residuos tirosina específicos, mientras que las *serina/treonina cinasas* añaden fosfatos a determinados residuos serina o treonina y las *lípido cinasas* fosforilan sustratos lipídicos. En cada episodio de fosforilación existen una *fosfatasa* contrarreguladora, una enzima que elimina el residuo fosfato y de este modo consigue modular la transmisión de señales; en general, las fosfatasas ejercen un papel inhibidor en la transducción de señales.
- Los *receptores tirosina cinasa (RTK)* son proteínas integrales de la membrana (p. ej., receptores para la insulina, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF]); el entrecruzamiento inducido por el ligando activa los dominios tirosina cinasa intrínsecos localizados en las colas citoplásmicas.
- Varios tipos de receptores carecen de actividad catalítica intrínseca (p. ej., receptores inmunitarios, algunos receptores de citocinas e integrinas). En este caso, una proteína intracelular separada, que se denomina *tirosina cinasa no receptora,* interactúa con los receptores tras la unión del ligando y fosforila motivos específicos en el receptor o en otras proteínas. El homólogo celular de la proteína transformante del virus del sarcoma de Rous, llamada SRC, es el prototipo de una familia importante de este tipo de tirosina cinasas no receptoras *(cinasas de la familia Src).* La SRC contiene regiones funcionales únicas, llamadas dominios de *homología Src (SH);* los dominios SH2 típicamente se ligan a receptores fosforilados por otra cinasa, permitiendo la agregación de múltiples enzimas, mientras que los dominios SH3 intervienen en las interacciones entre las proteínas, que con frecuencia involucran dominios ricos en prolina.
- Los *receptores acoplados a proteína G* son polipéptidos que característicamente atraviesan la membrana plasmática siete veces (por eso se denominan receptores siete veces transmembrana o en serpentín); se han descrito más de 1.500 receptores de este tipo. Tras la unión del ligando, el receptor se asocia a una proteína que se une a trifosfato de guanosina (GTP) intracelular (proteína G). En situación basal estas proteínas G contienen difosfato de guanosina (GDP); la interacción con un complejo ligando-receptor determina la activación de la proteína G gracias al intercambio de GDP por GTP. La transmisión de señales en sentido distal consiste en la formación de AMPc e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), y este último libera calcio del RE.
- *Receptores nucleares.* Los ligandos liposolubles pueden entrar en las células por difusión y dentro de ellas interactuar con proteínas intracelulares para formar un complejo ligando-receptor, que se liga directamente al ADN nuclear; esto permite la activación o la represión de la transcripción de los genes.
- *Otras clases de receptores.* Se ha demostrado que otros receptores, que inicialmente se consideraron importantes para el desarrollo embrionario y la determinación del destino de las células, participan en la función de las células maduras, sobre todo del sistema inmunitario. Estas vías se basan en interacciones entre las proteínas, más que en la actividad enzimática, para la transducción de señales, que pueden permitir un control muy exacto.
  - Proteínas receptoras de la familia *Notch:* la unión de ligando a los receptores Notch condiciona una escisión proteolítica del receptor con la consiguiente translocación al núcleo del dominio citoplásmico (Notch intracelular) para formar un complejo de transcripción.
  - Los ligandos de la proteína *Wnt* actúan a través de una vía en la que participan los receptores transmembrana de la familia *Frizzled,* que regulan las concentraciones intracelulares de β-catenina. Cuando no existe Wnt, β-catenina se orienta a una degradación mediada por proteosoma y dirigida por la ubicuitina. La unión de Wnt a Frizzled (y otros correceptores) recluta otras proteínas, que alteran el complejo que marca la molécula para la degradación, lo que estabiliza la β-catenina y permite su translocación al núcleo con la consiguiente formación de un complejo de transcripción.

Proteínas de transmisión de señales modulares, núcleos de distribución y nodos

La tradicional concepción *lineal* de la transmisión de señales y que implica que la activación del receptor estimula una secuencia ordenada de productos intermedios de tipo bioquímico que culminan en cambios de la expresión génica con una respuesta biológica deseada resulta demasiado simplista. Cada vez está más claro que cualquier señal inicial determina múltiples efectos primarios y secundarios, cada uno de los cuales contribuye en grados variables al resultado final. Esto es especialmente verdad en el caso de las vías de transmisión de señales que se basan en las actividades enzimáticas y que típicamente modulan una red de polipéptidos con interacciones complejas. Por ejemplo, la fosforilación de una proteína determinada le permite asociarse a una serie de moléculas adicionales y conseguir una serie de efectos múltiples, como:

- Activación (o inactivación) enzimática.
- Localización nuclear (o citoplásmica) de los factores de transcripción (v. más adelante).
- Activación (o inactivación) de factores de transcripción.
- Polimerización (o despolimerización) de la actina.
- Degradación (o estabilización) de las proteínas.
- Activación de las vías de retroalimentación inhibidoras (o estimuladoras).

Las *proteínas adaptadoras* tienen un papel clave en la organización de las vías de transmisión de señales intracelulares. Estas proteínas actúan como conectores moleculares que unen físicamente distintas enzimas y fomentan el ensamblaje de complejos; los adaptadores pueden ser proteínas integrales de la membrana o proteínas citosólicas. Un adaptador típico puede contener unos pocos dominios específicos (p. ej., SH2 o SH3), que median las interacciones entre las proteínas. Condicionando las proteínas que se reclutan para los complejos de transmisión de señales, los adaptadores permiten determinar qué acontecimientos distales se producen.

booksmedicos.org

Por analogía con las redes de ordenador, los complejos proteína-proteína pueden considerarse *nodos* y los acontecimientos bioquímicos que generan o se derivan de estos nodos pueden ser interpretados como *núcleos de distribución*. La transducción de señales se considera en este modelo como una especie de fenómeno en red; comprender este alto orden de complejidad es la base de la *biología de sistemas*, que implica el «maridaje» entre biología y computación.

Factores de transcripción

La mayor parte de las vías de transducción de señales acaban influyendo en la función celular mediante la modulación de la transcripción de genes a través de la activación y localización nuclear de factores de transcripción. Los cambios en la forma de los factores de transcripción (tras la fosforilación) pueden permitir su translocación al núcleo y exponer de este modo motivos específicos de unión a proteínas o ADN. Los factores de transcripción pueden regular la expresión de una serie relativamente limitada de genes o pueden tener un efecto mucho más amplio sobre la expresión génica. Entre los factores de transcripción que regulan la expresión de genes necesarios para el crecimiento se encuentran MYC y JUN, mientras que un factor de transcripción que activa la expresión de genes que conducen a una parada del crecimiento es p53. Los factores de transcripción tienen un diseño modular y con frecuencia contienen dominios de unión al ADN y otros que interactúan con otras proteínas, como los componentes del complejo ARN polimerasa, necesarios para la transcripción.

- Los dominios de unión al ADN permiten la unión específica a secuencias de ADN cortas. Aunque algunos sitios de unión de factores de transcripción se localizan en promotores, cerca del lugar donde comienza la transcripción, actualmente se sabe que la mayor parte de ellos se unen a múltiples lugares del genoma, incluidos elementos reguladores de amplio alcance, como los potenciadores. Los potenciadores del genoma actúan estableciendo circuitos de retroalimentación con los promotores génicos y se sitúan espacialmente cerca de los genes que regulan, aunque pueda parecer al mirar la secuencia genómica que están alejados. Esta información nos recuerda la importancia de la organización de la cromatina en la regulación de la expresión génica, tanto normal como patológica.
- Para que un factor de transcripción la induzca, debe tener dominios de interacción proteína:proteína que recluten de forma directa o indirecta enzimas modificadoras de histonas, complejos de remodelación de la cromatina y (de forma más importante) ARN polimerasa, que es un complejo enzimático multiproteico grande responsable de la síntesis de ARN.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y RECEPTORES

Un papel clave de los factores de crecimiento es estimular la actividad de las proteínas necesarias para la supervivencia, el crecimiento y la división celular. La actividad de los factores de crecimiento viene mediada por la unión a receptores específicos, que acaban causando la expresión de genes que pueden:

- Fomentar la entrada de la célula en el ciclo celular.
- Eliminar bloqueos para la progresión del ciclo celular (fomentando de este modo la replicación).
- Evitar la apoptosis.
- Favorecer la biosíntesis de componentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, hidratos de carbono) necesarios para que una célula madre dé origen a dos células hijas.

Aunque algunos factores de crecimiento son proteínas que «se limitan» a estimular la proliferación y/o supervivencia de las células, es importante recordar que también pueden fomentar una serie de actividades más, como la migración, la diferenciación y la capacidad de síntesis. La tabla 1.1 resume algunos de los factores de crecimiento importantes para la regeneración y reparación de los tejidos, que se comentan en detalle en el capítulo 3.

Tabla 1.1 Factores de crecimiento implicados en la regeneración y la reparación

Factor de crecimiento	Origen	Funciones
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Macrófagos activados, glándulas salivales, queratinocitos y otras muchas células	Mitógeno para los queratinocitos y fibroblastos; estimula la migración de los queratinocitos; estimula la formación de tejido de granulación
Factor de crecimiento transformador α (TGF-α)	Macrófagos activados, queratinocitos y otras muchas células	Estimula la proliferación de los hepatocitos y otras muchas células epiteliales
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (factor de dispersión)	Fibroblastos, células estromales hepáticas, células endoteliales	Fomenta la proliferación de los hepatocitos y otras células epiteliales; aumenta la motilidad celular
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Células mesenquimatosas	Estimula la proliferación de las células endoteliales; aumenta la permeabilidad vascular
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas, queratinocitos	Quimiotáctica para los neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas; activa y estimula la proliferación de fibroblastos, células endoteliales y otras células; estimula la síntesis de proteínas de la MEC
Factores de crecimiento fibroblástico (FGF), incluidos el ácido (FGF-1) y el básico (FGF-2)	Macrófagos, mastocitos, células endoteliales, muchos otros tipos de células	Quimiotáctica y mitógena para los fibroblastos; estimula la angiogenia y la síntesis de proteínas de la MEC
Factor de crecimiento transformador β (TGF-β)	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotáctica para los leucocitos y fibroblastos; estimula la síntesis de proteínas de la MEC; suprime la inflamación aguda
Factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) (p. ej., FGF-7)	Fibroblastos	Estimula la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos

MEC, matriz extracelular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los factores de crecimiento pueden participar en la proliferación de las células tanto en situación estacionaria como tras una agresión, cuando es necesario sustituir células dañadas de forma irreversible. Cuando la actividad de un factor de crecimiento se desregula o se activa de forma constitutiva la transmisión a través de las vías que este regula, se puede producir una proliferación incontrolada. Por tanto, muchos genes de las vías de factores de crecimiento son *protooncogenes*, y las mutaciones con ganancia de función de los mismos pueden convertirlos en oncogenes que pueden causar una proliferación celular incontrolable con aparición de una neoplasia. A continuación se comentan algunos factores de crecimiento seleccionados que participan en los importantes procesos proliferativos de la reparación y regeneración tisular; sus efectos proliferativos pueden provocar su participación en la oncogenia. Aunque los factores de crecimiento que se describen utilizan todos receptores con actividad cinasa intrínseca, otros pueden transmitir señales a través de las diversas vías mostradas en la figura 1.12.

- *Factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformador α.* Estos dos factores pertenecen a la familia EGF y se ligan a los mismos receptores, lo que explica que compartan actividades biológicas. El EGF y el TGF-α se producen por los macrófagos y distintos tipos de células epiteliales y son mitógenos para los hepatocitos, los fibroblastos y otra serie de células epiteliales. La «familia del receptor EGF» incluye cuatro receptores de membrana con actividad tirosina cinasa intrínseca, de los que el más conocido es EGFR1, llamado también ERB-B1 o sencillamente EGFR. Las mutaciones y/o amplificaciones de EGFR1 son frecuentes en algunas neoplasias malignas, como los carcinomas de cabeza y cuello, pulmón, mama o cerebro. El receptor ERBB2 (llamado también HER2) está sobreexpresado en una serie de cánceres de mama. Para tratar estos tumores, muchos de estos receptores han sido antagonizados con anticuerpos o antagonistas de molécula pequeña con buenos resultados.
- *Factor de crecimiento de hepatocitos.* El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF; llamado también factor de dispersión) tiene efectos mitógenos sobre los hepatocitos y la mayor parte de las células epiteliales. El HGF es un morfógeno durante el desarrollo embrionario (es decir, condiciona el patrón de diferenciación tisular), fomenta la migración celular (por eso se denomina factor de dispersión) y favorece también la supervivencia de los hepatocitos. El HGF se produce por los fibroblastos y la mayor parte de las células mesenquimatosas, además del endotelio y las células hepáticas distintas de los hepatocitos. Se sintetiza como precursor inactivo (pro-HGF), que se activa mediante proteólisis gracias a unas serina proteasas liberadas en el lugar de la lesión. El receptor de HGF es MET, que tiene actividad tirosina cinasa intrínseca. Con frecuencia está sobreexpresado o mutado en los tumores, sobre todo los carcinomas papilares renales o tiroideos. Por eso se están analizando los inhibidores de MET como posible tratamiento oncológico.
- *Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.* El PDGF es una familia de varias proteínas relacionadas de forma estrecha, cada una de las cuales contiene dos cadenas (que se llaman con pares de letras). Tres isoformas de PDGF (AA, AB y BB) tienen actividad constitutiva, mientras que PDGF-CC y DD deben ser activadas por proteólisis. El PDGF se almacena en los gránulos de las plaquetas y se libera cuando se activan las plaquetas. Aunque inicialmente se aisló en estas células (que le dan el nombre), también se produce en muchas otras células, como los macrófagos activados, el endotelio, el músculo liso y muchos tumores. Todas las isoformas de PDGF actúan mediante la unión a dos receptores de la superficie celular (PDGFR α y β), dotados ambos de actividad tirosina cinasa intrínseca. El PDGF induce la proliferación de los fibroblastos, las células endoteliales y el músculo liso y la síntesis de matriz y es quimiotáctico para estas células (y las inflamatorias), de forma que potencia el reclutamiento de las mismas hacia los focos de inflamación y daño tisular.
- *Factor de crecimiento endotelial vascular.* Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), VEGF-A, B, C y D, y el PIGF (factor de crecimiento placentario) son una familia de proteínas homodiméricas. El VEGF-A se suele denominar simplemente VEGF; es el principal factor responsable de la *angiogenia*, e induce la formación de vasos tras una lesión y en los tumores. En comparación, el VEGF-B y el PIGF participan en el desarrollo de los vasos embrionarios y el VEGF-C y D estimulan tanto la angiogenia como el desarrollo de vasos linfáticos *(linfangiogenia)*. El VEGF también participa en el mantenimiento de las células endoteliales que revisten los vasos maduros. Su expresión es máxima en las células epiteliales adyacentes al endotelio fenestrado (p. ej., podocitos en el riñón, epitelio pigmentario de la retina, plexo coroideo cerebral). El VEGF induce la angiogenia porque fomenta la migración y la proliferación de las células endoteliales (formación de yemas capilares) y la aparición de luces vasculares. El VEGF también induce la dilatación vascular y aumenta la permeabilidad de los vasos. Como cabría suponer, la hipoxia es el inductor más importante de la producción de VEGF a través de vías que implican la activación del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1). Otros inductores de VEGF, elaborados en los focos de inflamación o de cicatrización de heridas, incluyen PDGF y TGF-α.

  El VEGF se liga a una familia de receptores tirosina cinasa (VEGFR 1, 2 y 3). El VEGFR-2 se expresa mucho en el endotelio y es importante para la angiogenia. Los anticuerpos frente a VEGF están aprobados para el tratamiento de varios tumores, como los cánceres de colon y riñón, porque los cánceres necesitan la angiogenia para crecer y diseminarse. Los anticuerpos frente a VEGF se emplean también como tratamiento de algunos trastornos oftalmológicos, como la degeneración macular asociada al envejecimiento «húmeda» (la DME es una enfermedad que se produce por una angiogenia inadecuada y permeabilidad vascular aumentada y produce ceguera en adultos); la retinopatía del prematuro; y la fuga vascular que ocasiona el edema macular del diabético. Por último, el aumento de las concentraciones de la forma soluble de VEGFR-1 (s-FLT-1) en gestantes puede participar en la preeclampsia (hipertensión y proteinuria) porque «sorben» el VEGF libre necesario para mantener el endotelio normal.
- *Factor de crecimiento de fibroblastos.* El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) es una familia de factores de crecimiento con más de 20 miembros. Los FGF ácidos (aFGF o FGF-1) y básicos (bFGF o FGF-2) son los mejor caracterizados. El FGF-7 se denomina también factor de crecimiento de queratinocitos (KGF). Los FGF liberados se asocian a sulfato de heparano en la MEC, que sirve como reservorio para los factores inactivos que posteriormente se pueden liberar por proteólisis (p. ej., en los lugares de cicatrización de las heridas). Los FGF transducen señales a través de cuatro receptores tirosina cinasa (FGFR 1-4). Los FGF participan en las respuestas cicatriciales, la hematopoyesis y el desarrollo; el bFGF tiene todas las actividades necesarias para la angiogenia.
- *Factor de crecimiento transformador β.* El TGF-β tiene tres isoformas (TGF-β1, TGF-β2 y TGF-β3) que pertenecen a

booksmedicos.org

una familia de unos 30 miembros, entre los que se incluyen las proteínas morfogénicas óseas (BMP), las activinas, las inhibinas y la sustancia inhibidora de Müller. El TGF-β1 es la más ampliamente distribuida y se suele referir como TGF-β sin más. Se trata de una proteína heterodimérica producida por múltiples tipos celulares, como plaquetas, endotelio y células inflamatorias mononucleares. El TGF-β se secreta como un precursor, que debe ser sometido a proteólisis para generar la proteína con actividad biológica. Existen dos receptores para TGF-β, ambos con actividad serina/treonina cinasa, que induce la fosforilación de varios factores de transcripción distales citoplásmicos, llamados *Smad*. Los Smad fosforilados forman heterodímeros con Smad4, lo que permite la translocación al núcleo y la asociación a otras proteínas de unión al ADN para activar o inhibir la transcripción de los genes. El TGF-β produce efectos múltiples y con frecuencia contrapuestos según el tipo tisular y las señales concurrentes. Los agentes con este tipo de efectos múltiples se llaman *pleiótropos* y el TGF-β es «pleiótropo por venganza». Principalmente, el TGF-β regula la formación de cicatrices mediante la estimulación de la síntesis de matriz por una reducción de la actividad de la metaloproteinasa de matriz (MMP) y un aumento de la actividad de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). El TGF-β también frena la inflamación asociada a la cicatriz de las heridas porque inhibe la proliferación de linfocitos y la actividad de otros leucocitos.

MATRIZ EXTRACELULAR

La MEC es una red de proteínas intersticiales que representa una parte significativa de cualquier tejido. **Las interacciones de las células con la MEC son fundamentales para el desarrollo y la cicatrización y también para el mantenimiento de la arquitectura normal de los tejidos** (fig. 1.13). La MEC realiza varias funciones clave, siendo mucho más que un sencillo «relleno de espacio»:

- *Soporte mecánico* para anclaje y migración celular y mantenimiento de la polaridad de la célula.
- *Control de la proliferación celular,* mediante la unión y presentación de los factores de crecimiento y la transmisión de

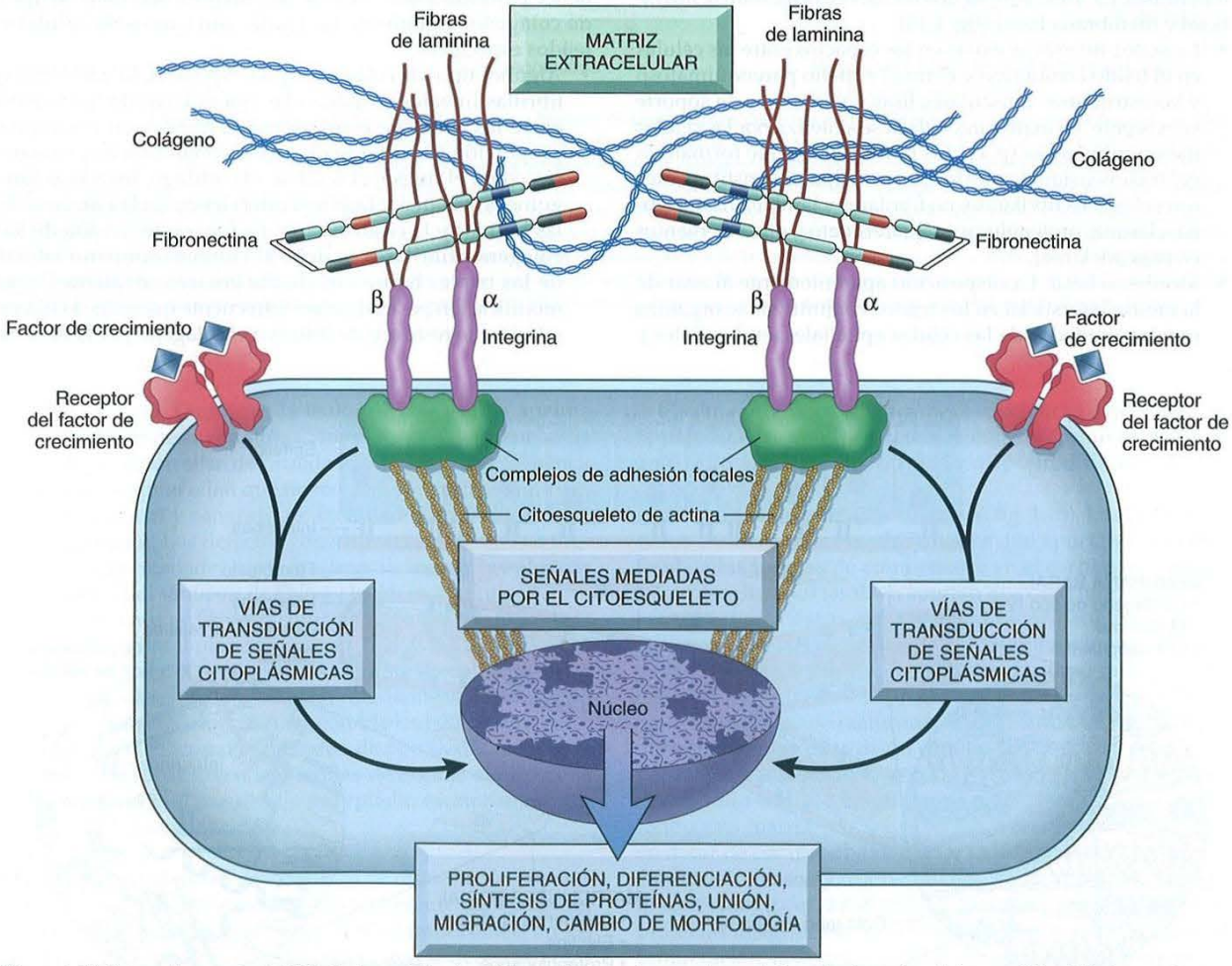


Figura 1.13 Interacciones entre la MEC y la transmisión de señales mediada por factores de crecimiento. Las integrinas de la superficie celular interactúan con el citoesqueleto a nivel de los complejos de adhesión focal (agregados de proteínas que incluyen vinculina, α-actinina y talina; v. fig. 1.16C). Esto puede iniciar la producción de mensajes intracelulares o directamente transducir señales hacia el núcleo. Los receptores de la superficie celular para los factores de crecimiento pueden activar las vías de transducción de señales, que se solapan con las mediadas por las integrinas. Las señales generadas por los componentes de la MEC y los factores de crecimiento pueden integrarse en las células para generar una respuesta determinada, incluidos cambios en la proliferación, locomoción y/o diferenciación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

señales a través de receptores celulares de la familia de las integrinas. La MEC es un depósito para diversos factores de crecimiento latentes, que se pueden activar en un foco de lesión o inflamación.

- *Formación de un andamiaje para la renovación del tejido.* Dado que el mantenimiento de la estructura normal del tejido necesita una membrana basal o andamiaje de estroma, la integridad de la membrana basal o del estroma de las células parenquimatosas resulta clave para la regeneración organizada de los tejidos. Por eso, la interrupción de la MEC causa una regeneración y reparación defectuosas de los tejidos, por ejemplo, la cirrosis hepática es secundaria al colapso del estroma hepático en las distintas formas de hepatitis.
- *Establecimiento de microambientes tisulares.* La membrana basal se comporta como un límite entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente; no solo sirve de soporte al epitelio, sino que también realiza una función, por ejemplo en el riñón, donde forma parte del aparato de filtración.

La MEC se remodela constantemente; su síntesis y degradación se asocian a la morfogenia, la regeneración y la reparación tisular, la fibrosis crónica y la invasión tumoral y las metástasis. La MEC adopta dos formas básicas: matriz intersticial y membrana basal (fig. 1.14).

- La *matriz intersticial* existe en los espacios entre las células en el tejido conjuntivo y entre el epitelio parenquimatoso y las estructuras musculares lisas y vasculares de soporte subyacente. La matriz intersticial se sintetiza por las células mesenquimatosas (p. ej., los fibroblastos), que forman un gel tridimensional amorfo. Sus principales constituyentes son colágenos fibrilares y no fibrilares y también fibronectina, elastina, proteoglucanos, hialuronato y otros elementos (v. más adelante).
- *Membrana basal.* La disposición aparentemente al azar de la matriz intersticial en los tejidos conjuntivos se organiza mucho alrededor de las células epiteliales, endoteliales y musculares lisas, formando la *membrana basal* especializada. Esta se sintetiza de forma conjunta por el epitelio suprayacente y las células mesenquimatosas subyacentes, formando una trama laminar plana en «alambre de gallinero» (aunque se llama *membrana*, es bastante porosa). Los elementos principales que la componen son el colágeno de tipo IV no fibrilar amorfo y la laminina.

Componentes de la matriz extracelular

Los componentes de la MEC se incluyen dentro de tres grupos de proteínas (fig. 1.15):

- *Proteínas estructurales fibrosas,* como colágenos y elastinas que dotan al tejido de fuerza de tensión y capacidad de recuperación.
- *Geles hidratados con agua,* como los proteoglucanos y el hialuronano, que permiten resistencia a la compresión y lubricación.
- *Glucoproteínas adhesivas,* que conectan los elementos de la MEC con otros elementos y las células.

Colágenos. Los colágenos están constituidos por tres cadenas de polipéptidos separadas, entrelazadas en una triple hélice parecida a una soga. Se han identificado unos 30 tipos de colágeno, algunos de los cuales son únicos de células y tejidos específicos.

- Algunos tipos de colágenos (p. ej., tipos I, II, III y V) forman fibrillas lineales estabilizadas por enlaces de hidrógeno entre las cadenas; estos *colágenos fibrilares* forman una proporción importante del tejido conjuntivo en estructuras como el hueso, el tendón, el cartílago, los vasos sanguíneos y la piel y también intervienen en la curación de las heridas y la cicatrización. La fuerza de tensión de los colágenos fibrilares se debe al entrecruzamiento lateral de las triples hélices mediante enlaces covalentes, una modificación postraducción infrecuente que exige la hidroxilación de residuos de lisina en el colágeno por la enzima

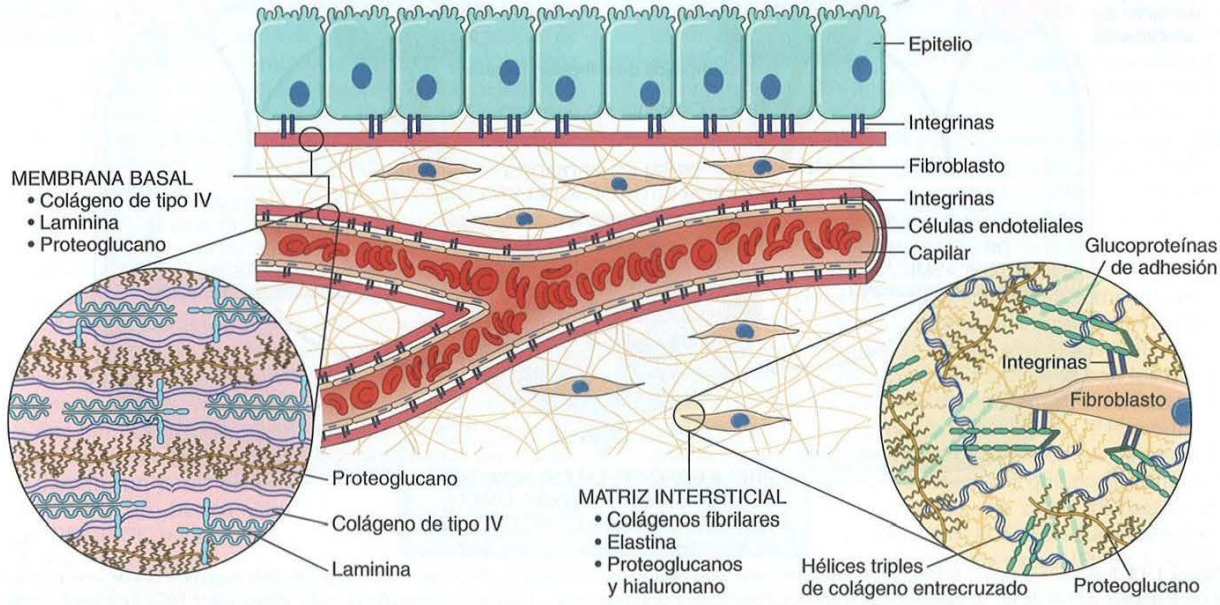


Figura 1.14 Principales componentes de la MEC, incluidos colágenos, proteoglucanos y glucoproteínas adhesivas. Tanto las células epiteliales como las mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos) interaccionan con la MEC a través de las integrinas. Las membranas basales y la MEC intersticial tienen una arquitectura y composición general distintas, aunque algunos componentes aparecen en ambas. Para que la imagen sea más clara, no se incluyen muchos de los componentes de la MEC (p. ej., elastina, fibrilina, hialuronano y sindecano).

booksmedicos.org

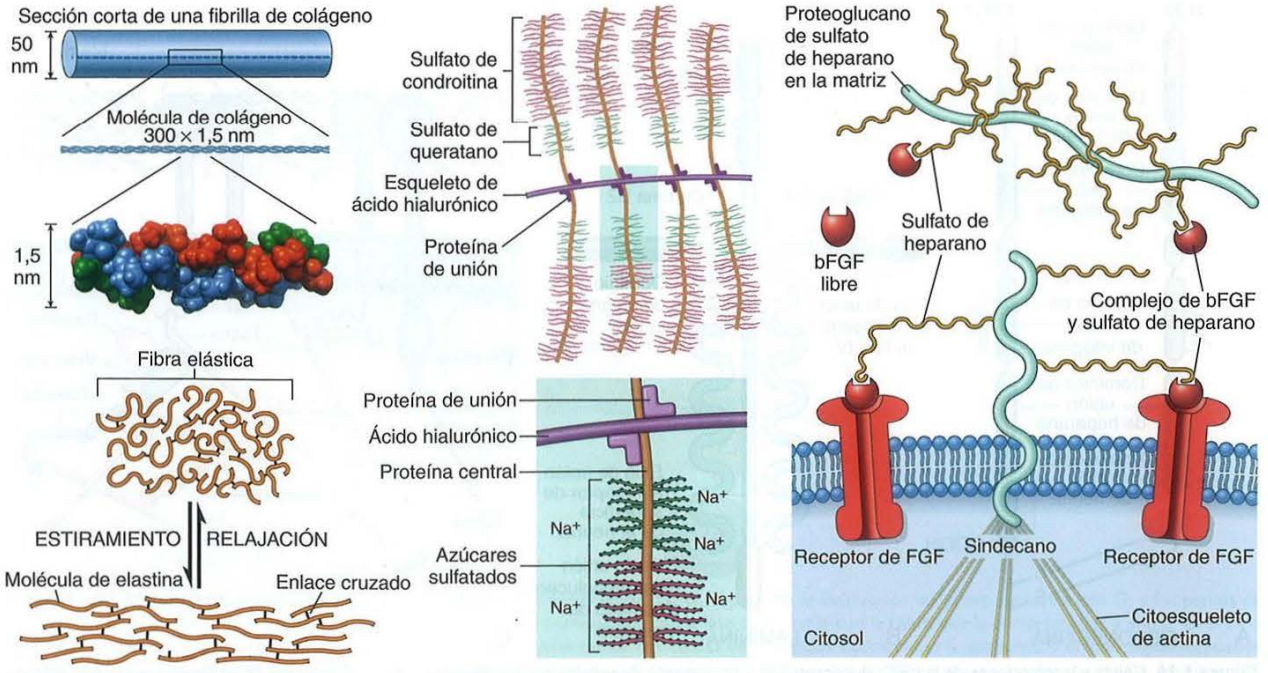


Figura 1.15 Componentes de la MEC. (A) Estructuras del colágeno fibrilar y de tejido elástico. Dado que las fibrillas parecidas a bastones se disponen en pilas y muestran extensos enlaces cruzados laterales, las fibras de colágeno presentan una marcada fuerza de tensión pero poca elasticidad. La elastina también tiene enlaces cruzados, pero muestra segmentos hidrófobos grandes que adoptan una densa configuración globular en reposo. Cuando se produce estiramiento, los dominios hidrófobos se separan, pero los enlaces cruzados mantienen las moléculas intactas; la liberación de la tensión permite el repliegue de los dominios hidrófobos de las proteínas. (B) Estructuras de los proteoglucanos. Los azúcares sulfatados con mucha carga negativa de las «vibrisas» de proteoglucanos atraen sodio y agua para generar una matriz viscosa compresible. (C) Regulación de la actividad del FGF básico (bFGF, FGF-2) por la MEC y los proteoglucanos celulares. El sulfato de heparano se liga al FGF secretado en la MEC. El sindecano es un proteoglucano de la superficie celular con una proteína central transmembrana y cadenas laterales de glucosaminoglucanos extracelulares que se unen al bFGF y una cola citoplásmica que interactúa con el citoesqueleto de actina intracelular. Las cadenas laterales del sindecano se ligan al bFGF liberado por la MEC lesionada, facilitando de este modo la interacción entre el bFGF y los receptores de la superficie celular.

lisilo oxidasa. Dado que la lisilo oxidasa es una enzima dependiente de la vitamina C, los niños con deficiencias de ascorbato desarrollan deformidades esqueléticas y las personas de cualquier edad que tienen deficiencia de vitamina C cicatrizan mal y sangran con facilidad por la «debilidad» del colágeno. Los defectos genéticos en los colágenos producen enfermedades como la *osteogenia imperfecta* y algunas variantes del *síndrome de Ehlers-Danlos* (v. capítulo 7).

- Los colágenos *no fibrilares* contribuyen a la estructura de la membrana basal plana (colágeno de tipo IV); contribuyen a regular los diámetros de las fibrillas de colágeno o las interacciones entre los colágenos mediante el denominado «colágeno asociado a fibrillas con triples hélices interrumpidas» (FACIT, como el colágeno de tipo IX del cartílago); y también constituyen las fibrillas de anclaje dentro de la membrana basal por debajo del epitelio escamoso estratificado (colágeno de tipo VII).

Elastina. La capacidad de los tejidos de retraerse y recuperar su forma tras una deformación física depende de la elastina (v. fig. 1.15). La elasticidad tiene especial importancia en las válvulas cardíacas y los grandes vasos, que se deben adaptar al flujo pulsátil repetido, y también en el útero, la piel y los ligamentos. A nivel morfológico, las fibras elásticas están constituidas por un núcleo central de elastina con una red asociada similar a un entramado constituida por fibrilina. Esta última relación explica en parte por qué los defectos de la fibrilina producen alteraciones esqueléticas y debilidad de la pared aórtica en los pacientes con síndrome de Marfan. La fibrilina también controla la disponibilidad de TGF-β (v. capítulo 7).

Proteoglucanos y hialuronano (v. fig. 1.15). Los proteoglucanos forman geles muy hidratados que aportan resistencia frente a las fuerzas de compresión; en el cartílago articular, los proteoglucanos también aportan una capa lubricante entre las superficies óseas adyacentes. Los proteoglucanos son polisacáridos largos llamados glucosaminoglucanos (como sulfato de queratano y sulfato de condroitina) unidos a una proteína central; estos se unen a un polímero largo de ácido hialurónico llamado hialuronano, adoptando una morfología que recuerda las púas de un cepillo. Los azúcares sulfatados densamente agrupados y con carga negativa atraen cationes (sobre todo sodio) y abundantes moléculas de agua, generando una matriz viscosa parecida a una gelatina. Además de dotar de compresibilidad a los tejidos, los proteoglucanos también sirven como reservorio para los factores de crecimiento secretados (p. ej., HGF y FGF). Algunos proteoglucanos son proteínas integrales de la membrana celular, implicadas en la proliferación, la migración y la adhesión celular, por ejemplo, gracias a que se unen y concentran factores de crecimiento y quimiocinas (v. fig. 1.15).

Glucoproteínas de adhesión y receptores de adhesión. Estas moléculas de estructura distinta participan de forma variable en las interacciones intercelulares, entre la célula y la MEC y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

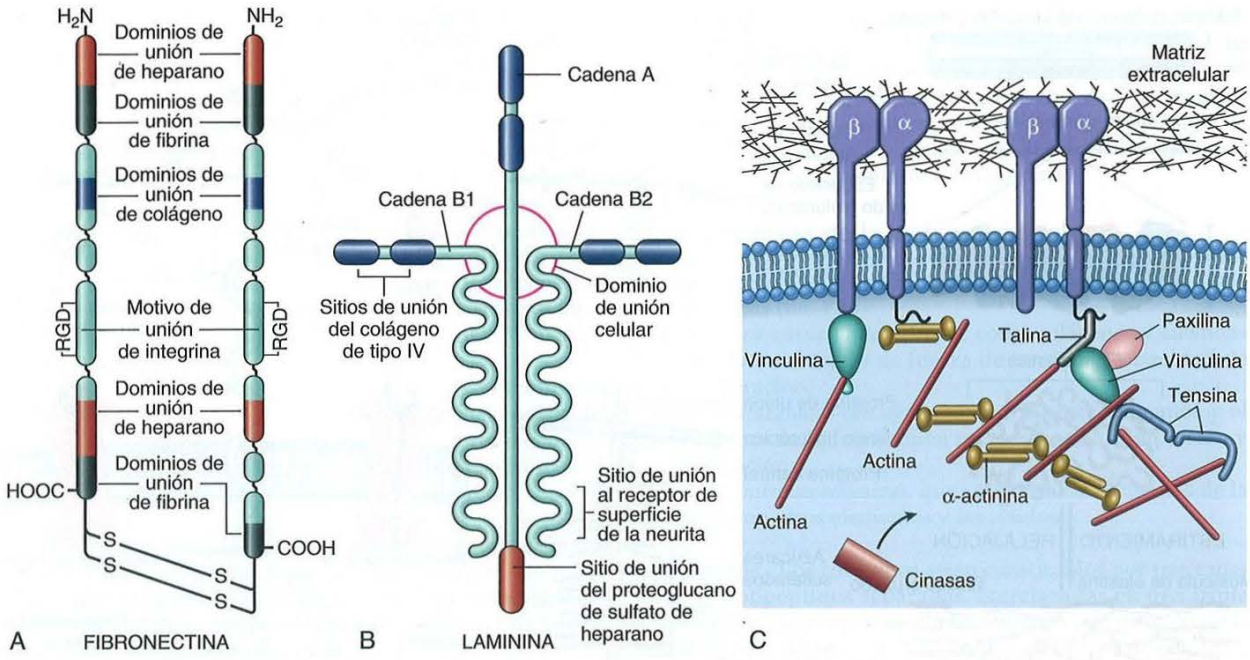


Figura 1.16 Célula e interacciones de la MEC: glucoproteínas y transmisión de señales por las integrinas. (A) La *fibronectina* es un dímero unido por enlaces disulfuro, con varios dominios distintos que permiten la unión a la MEC y las integrinas, este último a través de motivos arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). (B) La molécula *laminina*, con forma de cruz, es uno de los componentes principales de las membranas basales; su estructura multidominio permite las interacciones entre el colágeno de tipo IV, otros componentes de la MEC y los receptores de la superficie celular. (C) Integrinas y episodios de transmisión de señales mediados por integrinas en los complejos de adhesión focales. Cada receptor de integrina α-β heterodimérico es un dímero transmembrana que se liga a la MEC y al citoesqueleto intracelular. También se asocia a un complejo de moléculas de unión (p. ej., vinculina y talina) capaces de reclutar y activar cinasas, que, en último término, activan una serie de cascadas de transmisión de señales distales.

MEC consigo misma (fig. 1.16). El prototipo de glucoproteínas adhesivas es la fibronectina (un componente clave de la MEC intersticial) y la laminina (un componente clave de la membrana basal). Las integrinas son representativas de los receptores de adhesión, que también se denominan moléculas de adhesión celular (CAM); las CAM incluyen también miembros de la familia de las inmunoglobulinas, cadherinas y selectinas.

- *Fibronectina* es un gran heterodímero con enlaces disulfuro (450 kDa), que existe en forma tisular y plasmática; se sintetiza en diversas células, incluidos fibroblastos, monocitos y endotelio. La fibronectina tiene dominios específicos que se unen a componentes definidos de la MEC (p. ej., colágeno, fibrina, heparina y proteoglucanos) y también a las integrinas (v. fig. 1.16). Durante la cicatrización de las heridas, la fibronectina tisular y plasmática aporta un andamiaje para el depósito posterior de MEC, la angiogenia y la reepitelización.
- La *laminina* es la glucoproteína más abundante en la membrana basal. Es un heterotrímero con forma de cruz de 820 kDa, que conecta las células con componentes de la MEC subyacente, como el colágeno de tipo IV y el sulfato de heparano (v. fig. 1.16). Además de influir en el anclaje a la membrana basal, la laminina también modula la proliferación, la diferenciación y la motilidad celular.
- Las *integrinas* son una extensa familia de glucoproteínas heterodiméricas transmembrana constituidas por subunidades α y β, que permiten a las células unirse a los elementos de la MEC, como laminina y fibronectina, que anclan a nivel funcional y estructural el citoesqueleto intracelular con el mundo externo. Las integrinas también intervienen en las interacciones por adhesión entre las células. Por ejemplo, las integrinas de la superficie de los leucocitos son esenciales para mediar la firme adhesión y transmigración a través del endotelio en los focos inflamatorios (v. capítulo 3) y juegan un papel clave en la agregación plaquetaria (v. capítulo 4). Las integrinas se anclan a los componentes de la MEC mediante un motivo tripeptídico arginina-glicina-ácido aspártico (que se abrevia RGD). Además de permitir el anclaje focal a los sustratos subyacentes, la unión a través de los receptores de integrinas también puede activar cascadas de transmisión de señales, que influyen en el movimiento, la proliferación, la forma y la diferenciación celular (v. fig. 1.16).

MANTENIMIENTO DE LAS POBLACIONES CELULARES

Proliferación y ciclo celulares

La proliferación celular resulta esencial para el desarrollo, el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos en fase estacionaria y la sustitución de las células muertas o lesionadas. Los elementos clave de la proliferación celular son una replicación exacta del ADN mediante la síntesis coordinada de todos los demás elementos celulares, seguida de un reparto exacto del ADN y otros elementos celulares (p. ej., orgánulos) entre las células hijas durante la mitosis y la citocinesis.

La secuencia de acontecimientos que permite la división celular se denomina *ciclo celular*. El ciclo celular tiene una fase G_1 (crecimiento presintético), S (síntesis de ADN), G_2 (crecimiento premitótico) y M (mitótica); las células quiescentes que no están en fase activa de ciclo celular se encuentran en *estado* G_0 (fig. 1.17). Las células pueden entrar en la fase G_1 directamente desde la reserva de células quiescentes en fase G_0 o después de terminar un ciclo de mitosis. Para que se produzca un estadio se tiene que completar el anterior y también activar

booksmedicos.org

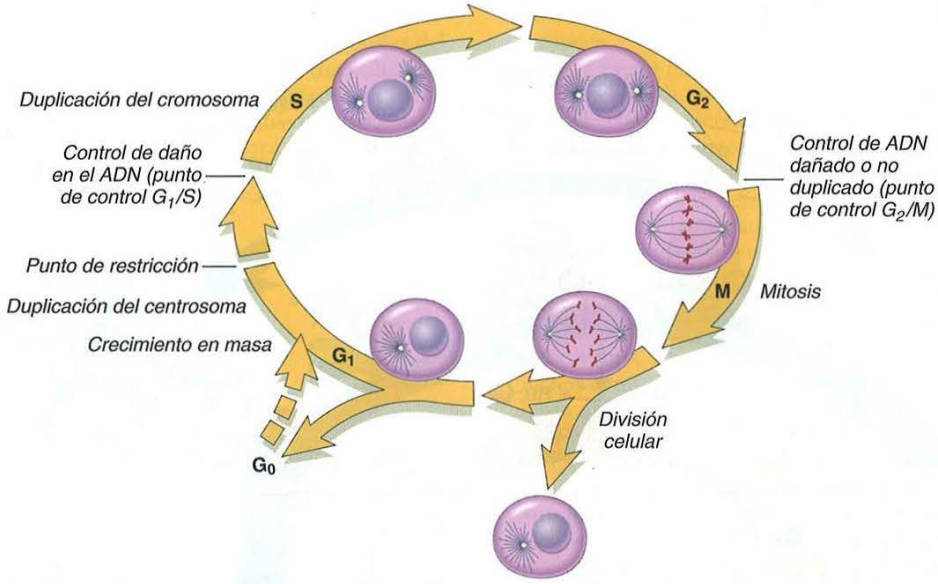


Figura 1.17 Hitos del ciclo celular. La figura muestra las fases del ciclo celular (G_0, G_1, G_2, S y M), la localización del punto de restricción G_1 y los puntos de control del ciclo celular G_1/S y G_2/M. El punto de restricción G_1 se corresponde con la fase de G_1, en la cual la célula queda comprometida a entrar en el ciclo celular sin necesitar más el factor de crecimiento que inició la división celular. Las células de los tejidos lábiles, como la epidermis o el tubo digestivo, pueden sufrir ciclos de forma continua; las células estables, como los hepatocitos, son quiescentes, pero pueden entrar en el ciclo celular; las células permanentes, como las neuronas y los miocardiocitos, han perdido la capacidad de proliferar. *(Modificado de Pollard TD, Earnshaw WC:* Cell biology, *Philadelphia, 2002, Saunders.)*

los factores necesarios (v. más adelante); la falta de fidelidad en la replicación del ADN o la deficiencia de cofactores determina una parada del ciclo en los distintos puntos de transición.

El ciclo celular se regula por numerosos activadores e inhibidores. La progresión del ciclo celular es regulada por unas proteínas llamadas *ciclinas,* nombradas así por la naturaleza cíclica de su producción y degradación, y las enzimas asociadas a ciclinas, que se llaman *cinasas dependientes de ciclina* (CDK) (fig. 1.18). Las CDK adquieren la capacidad de fosforilar sustratos de proteínas (es decir, su actividad cinasa) formando complejos con las ciclinas importantes. El aumento transitorio de la síntesis de una ciclina determinada determina un aumento de la actividad cinasa de la CDK que se une a la misma; cuando la CDK completa su ciclo de fosforilación, la ciclina asociada se degrada y disminuye la actividad de CDK. Por tanto, cuando las concentraciones de ciclina aumentan y disminuyen, se produce un aumento y una disminución paralelos de la actividad de las CDK asociadas.

Se han identificado más de 15 ciclinas: las ciclinas D, E, A y B aparecen secuencialmente durante el ciclo celular y se ligan a una o más CDK. El ciclo celular se parece de este modo a una carrera de relevos en la que cada tramo se regula por un conjunto definido de ciclinas; cuando un grupo de ciclinas termina la carrera, la siguiente asume su lugar.

En el ciclo celular se incorporan mecanismos de vigilancia capaces de percibir las lesiones del ADN o de los cromosomas. Estos *puntos de control* de calidad garantizan que las células con imperfecciones genéticas no puedan completar la replicación. Así, el punto de control G_1-S monitoriza la integridad del ADN antes de comprometer de forma irreversible los recursos celulares para la replicación del ADN. En fases posteriores del ciclo celular el punto de control G_2-M garantiza que la replicación del ADN haya sido exacta antes de que la célula llegue a dividirse. Cuando las células encuentran irregularidades en el ADN, la activación de los puntos de control retrasa la progresión del ciclo celular y activa los mecanismos de reparación del ADN. Si la alteración genética es demasiado grave para ser reparada, las células podrán sufrir apoptosis o entrar en un estado de no replicación, que se llama *senescencia,* principalmente por mecanismos dependientes de p53 (v. más adelante).

Como refuerzo de los puntos de control del ciclo celular se encuentran *inhibidores de CDK (CDKI),* que actúan modulando la actividad del complejo ciclina-CDK. Existen varios CDKI distintos:

- Una familia de CDKI, constituida por tres proteínas llamadas *p21* (CDKN1A), *p27* (CDKN1B) y *p57* (CDKN1C), inhibe de forma amplia muchas CDK.
- Otra familia de CDKI tiene efectos selectivos sobre la CDK4 y CDK6; estas proteínas se llaman *p15* (CDKN2B), *p16* (CDKN2A), *p18* (CDKN2C) y *p19* (CDKN2D).

Un defecto en las proteínas CDKI de los puntos de control permite la división de las células con lesiones en el ADN y genera células hija mutadas con riesgo de transformación maligna.

Un aspecto igualmente importante del crecimiento y la división celular es la biosíntesis de otros componentes celulares necesarios para la formación de las dos células hija, como membranas y orgánulos. Por tanto, cuando la señal de un receptor de un factor de crecimiento estimula la progresión del ciclo celular, también activa acontecimientos que fomentan cambios en el metabolismo celular que apoyan el crecimiento. Un efecto clave dentro de estos es el denominado efecto Warburg, que se ha comentado antes, y que se caracteriza por un aumento de la captación celular de glucosa y glutamina, aumento de la glucólisis y (en contra de lo que indicaría la intuición) una disminución de la fosforilación oxidativa. Estos cambios son elementos importantes del crecimiento de las células cancerosas y se analizan en mayor detalle en el capítulo 6.

Células madre

No todas las células madre se crean igual. Durante el desarrollo, las *células madre totipotenciales* pueden originar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

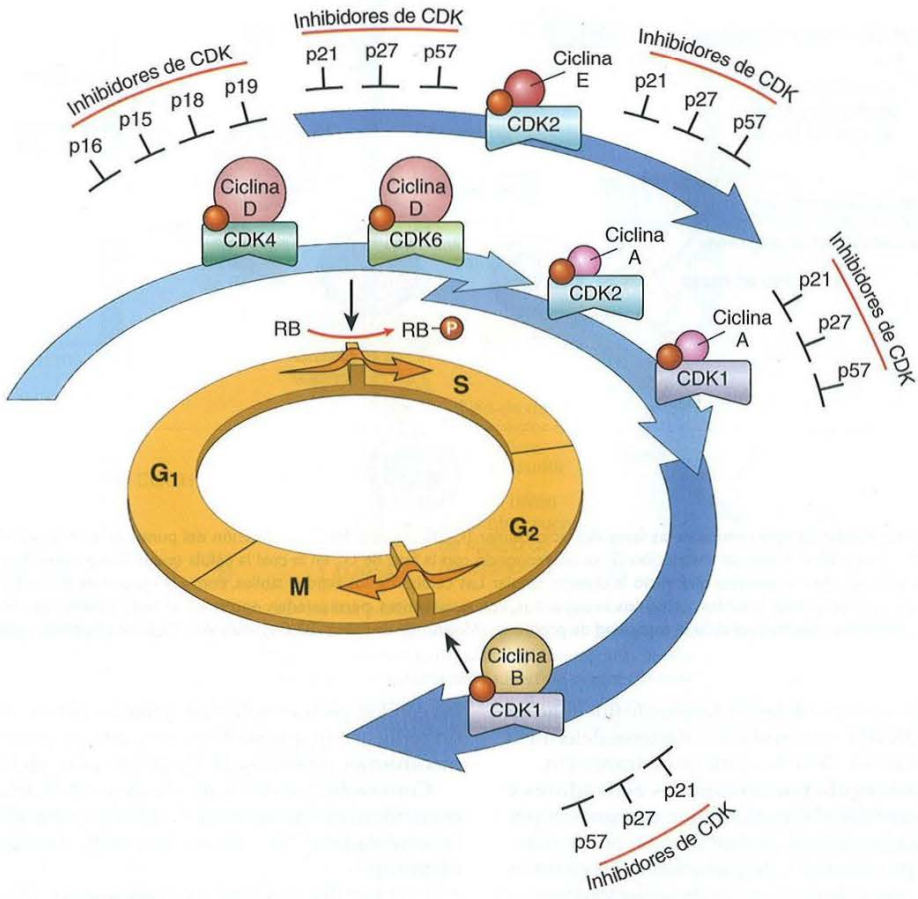


Figura 1.18 Función de las ciclinas, las CDK y los inhibidores de CDK en la regulación del ciclo celular. Las *flechas sombreadas* representan las fases del ciclo celular durante las cuales están activos los complejos ciclina-CDK específicos. Como se muestra, los complejos ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2 regulan la transición entre G_1 y S mediante la fosforilación de la proteína Rb (pRb). Los complejos ciclina A-CDK2 y ciclina A-CDK1 están activos en la fase S. El complejo ciclina B-CDK1 es esencial para la transición G_2-M. Dos familias de inhibidores de CDK permiten bloquear la actividad de las CDK y la progresión por el ciclo celular. Los denominados «inhibidores de INK4», que incluyen p16, p15, p18 y p19, actúan sobre las ciclinas D-CDK4 y D-CDK6. La otra familia de tres inhibidores, p21, p27 y p57, puede inhibir todas las CDK.

***todos* los tipos de tejidos diferenciados; en el organismo maduro, las *células madre adultas* de diversos tejidos solo tienen capacidad de sustituir a las células lesionadas y mantener las poblaciones celulares de los tejidos en los que residen.** Existen también poblaciones de células madre entre estos extremos con capacidades variables de diferenciación en múltiples estirpes celulares. Por tanto, en función del origen y el estadio del desarrollo, pueden existir limitaciones sobre los tipos celulares que se pueden originar a partir de una población de células madre.

En los tejidos normales (no afectados por neoplasias, degeneraciones o cicatrices), existe un equilibrio homeostático entre la replicación, la autorrenovación y la diferenciación de las células madre y la muerte de las células maduras totalmente diferenciadas (fig. 1.19). La relación dinámica entre las células madre y el parénquima con diferenciación terminal queda de manifiesto claramente en el epitelio de la piel, que se divide de forma continua. Por tanto, las células madre de la capa basal del epitelio se diferencian de forma progresiva conforme migran hacia las capas altas del mismo antes de morir y desprenderse.

En condiciones de homeostasis, las células madre se caracterizan por dos importantes propiedades:

- *Autorrenovación*, que permite a las células madre mantener el número. La autorrenovación puede producirse tras una división simétrica o asimétrica.
- *División asimétrica*, que es una replicación celular en la que una célula hija entra en una vía de diferenciación y da origen a células maduras, mientras que la otra sigue indiferenciada y conserva la capacidad de autorrenovación. Por el contrario, en la división simétrica las dos células hija conservan la capacidad de autorrenovación. Estas divisiones se producen en las primeras fases de la embriogenia (cuando se expanden las poblaciones de células madre) y en condiciones de estrés, como sucede en la médula ósea tras quimioterapia.

Aunque existe tendencia en la bibliografía científica a dividir las células madre en varios subtipos distintos, fundamentalmente existen solo dos variedades:

- *Células madre embrionarias (células ES)*, que son las más diferenciadas. Aparecen en la masa de células interna del

booksmedicos.org

blastocisto, muestran una capacidad de renovación prácticamente ilimitada y pueden originar todas las células del cuerpo; por eso se denominan *totipotenciales* (fig. 1.20). Las células ES pueden mantenerse durante períodos extensos de tiempo sin diferenciarse; por tanto, unas condiciones de cultivo apropiadas permiten que se formen células especializadas de las tres capas germinales, incluidas neuronas, músculo cardíaco, hepatocitos y células de los islotes pancreáticos.

- *Células madre tisulares* (llamadas también *células madre adultas*), que se encuentran en estrecha asociación con las células diferenciadas de un tejido determinado. Normalmente se protegen dentro de unos microambientes tisulares especializados, llamados *nichos de células madre*. Estos nichos se han demostrado en muchos órganos, pero sobre todo en la médula ósea, donde las células madre hematopoyéticas se congregan en un nicho perivascular. Otros nichos de células madre son el botón de los folículos pilosos, el limbo de la córnea, las criptas intestinales, los conductos de Hering del hígado y la región subventricular del cerebro. Los factores solubles y otras células de los nichos ayudan a mantener quiescentes a las células madre hasta que se necesiten la expansión y la diferenciación de la reserva de precursores (fig. 1.21).

  Las células madre adultas tienen un repertorio limitado de células diferenciadas que pueden generar. Por tanto, aunque las células madre adultas pueden mantener los tejidos con un recambio celular alto (p. ej., piel o tubo digestivo) o bajo (p. ej., endotelio), las células madre adultas de un tejido determinado en general solo producen células que son elementos normales del correspondiente tejido.

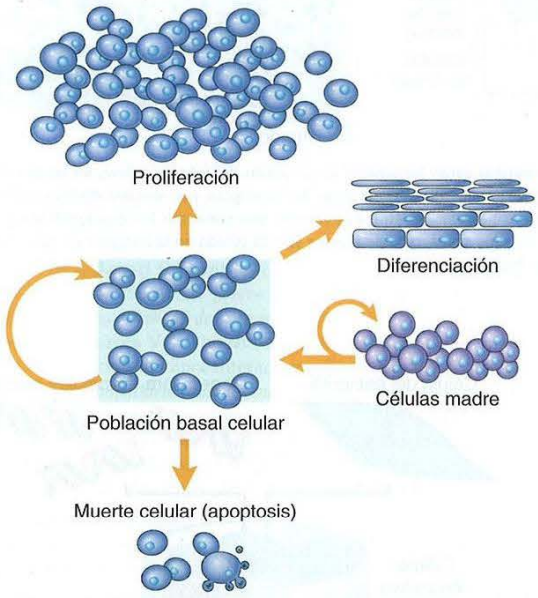


Figura 1.19 Mecanismos que regulan las poblaciones celulares. Los números de células pueden modificarse aumentando o reduciendo la velocidad de incorporación de células madre, por la muerte celular mediante apoptosis o modificando la velocidad de proliferación o diferenciación. *(Modificado de McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2,* Cancer Metastasis Rev *11:157, 1992.)*

Las células madre hematopoyéticas son las más estudiadas; recuperan de forma continua los elementos celulares de la sangre conforme se consumen. Pueden aislarse directamente de la médula ósea y también de la sangre periférica tras la administración de determinados factores estimuladores de colonias (CSF), que inducen la liberación de los nichos en la médula ósea. Aunque son poco frecuentes, es posible purificar células madre hematopoyéticas hasta conseguir prácticamente la homogeneidad de las mismas según los marcadores de la superficie celular. A nivel clínico, se pueden emplear estas células madre para repoblar la médula agotada tras la quimioterapia (p. ej., por una leucemia) o aportar precursores normales para corregir

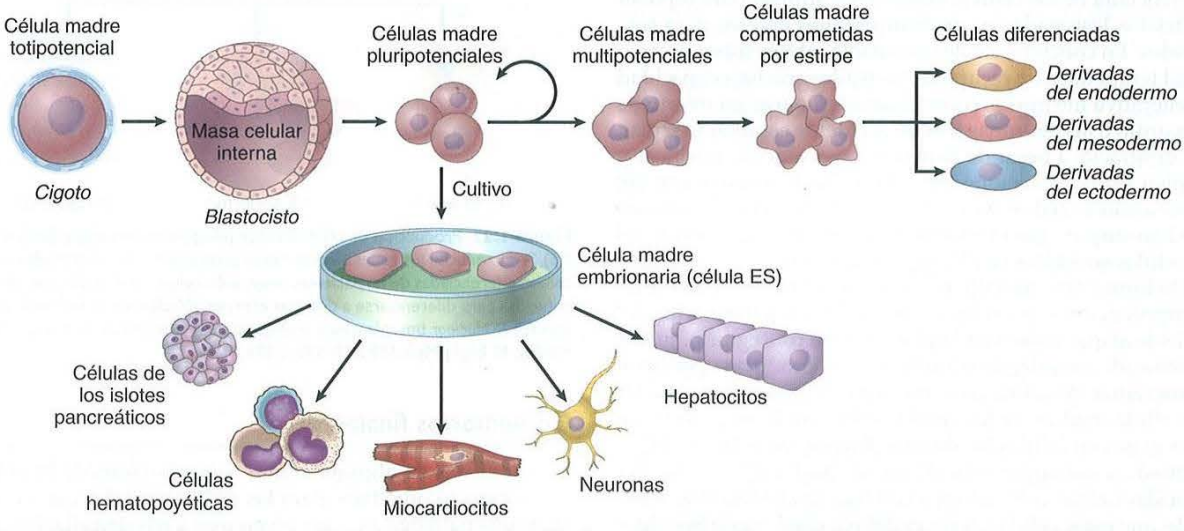


Figura 1.20 Células madre embrionarias. El cigoto, formado por la unión de un espermatozoide y un óvulo, se divide para formar blastocistos y la masa interna del mismo genera el embrión. Se puede inducir a las células pluripotenciales de la masa celular interna, llamadas células madre embrionarias (ES), para que diferencien células de múltiples estirpes. En el embrión las células madre pluripotenciales pueden dividirse de forma asimétrica para generar una reserva estable residual de células ES, además de originar las poblaciones con una capacidad de desarrollo progresivamente más limitada, que acaban convirtiéndose en células madre comprometidas con una estirpe celular específica. Las células ES pueden cultivarse *in vitro* y se les puede inducir para que originen células de las tres capas germinales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

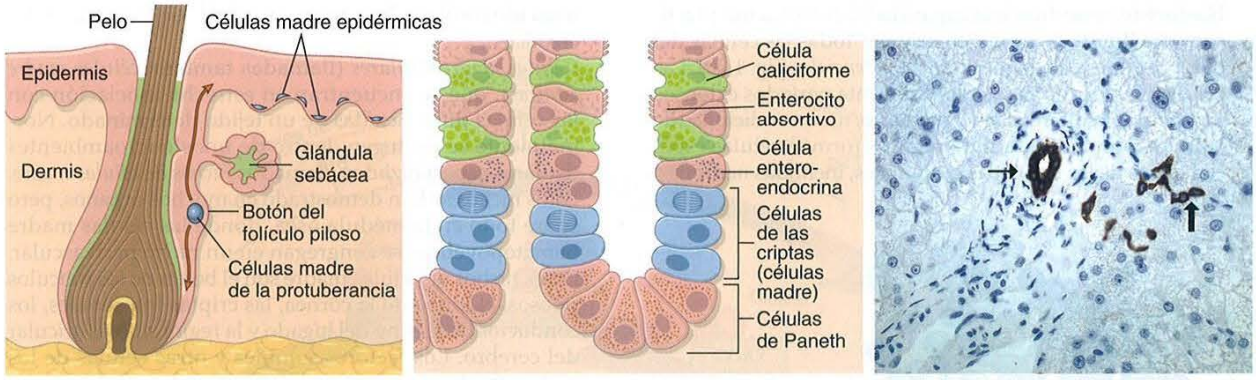


Figura 1.21 Nichos de células madre en los diversos tejidos. (A) Las células madre cutáneas están localizadas en el botón del folículo piloso, en las glándulas sebáceas y en la capa inferior de la epidermis. (B) Las células madre del intestino delgado se localizan en la base de las criptas, por encima de las células de Paneth. (C) Las células madre hepáticas *(células ovales)* se sitúan en los conductos de Hering *(flecha gruesa)*, estructuras que conectan los conductillos biliares *(flecha delgada)* con los hepatocitos parenquimatosos. Las células de los conductos biliares y los conductos de Hering se han teñido en la imagen con inmunohistoquímica para citoqueratina 7. *(C, por cortesía de Tania Roskams, MD, University of Leuven, Belgium.)*

diversos trastornos hematológicos (p. ej., drepanocitosis; v. capítulo 12).

Además de células madre hematopoyéticas, la médula ósea (y notablemente otros tejidos, como la grasa) contiene también una población de *células madre mesenquimatosas*. Se trata de células multipotenciales, que se pueden diferenciar en diversas células estromales, como condrocitos (cartílago), osteocitos (hueso), adipocitos (grasa) y miocitos (músculo). Como es posible expandir estas células en gran número, son un posible método para la fabricación de un andamio estromal preciso para la regeneración tisular.

Medicina regenerativa

La capacidad de identificar, aislar, expandir y trasplantar células madre ha dado origen al nuevo campo de la medicina regenerativa. En teoría, se puede emplear la descendencia diferenciada de las células madre ES o adultas para reponer los tejidos lesionados o construir órganos enteros para sustituirlos. En concreto, existe un notable interés sobre la capacidad terapéutica de recuperar los tejidos con baja capacidad regenerativa intrínseca, como el miocardio tras un infarto de miocardio o las neuronas tras un accidente cerebral vascular. Por desgracia, a pesar de la mayor capacidad de purificar y ampliar estas poblaciones de células madre, gran parte del entusiasmo inicial se ha visto atenuado por las dificultades que han surgido para introducir e integrar a nivel funcional las células sustitutas en el lugar de la lesión.

De forma más reciente se ha conseguido generar células pluripotenciales, parecidas a las células ES, derivadas del paciente al que se quieren implantar. Para conseguirlo, se han identificado un puñado de genes cuyos productos permiten reprogramar las células somáticas para conseguir el carácter «de célula madre» de las células ES. Cuando se introducen estos genes en células totalmente diferenciadas (p. ej., fibroblastos), se consigue generar *células madre pluripotenciales inducidas (células iPS)*, aunque con baja frecuencia (fig. 1.22). Dado que estas células derivan del paciente, su estirpe diferenciada (p. ej., células β secretoras de insulina en un paciente diabético) puede prender sin inducir una reacción inmunitaria como ocurriría si las células diferenciadas se obtuvieran a partir de células ES de otro donante.

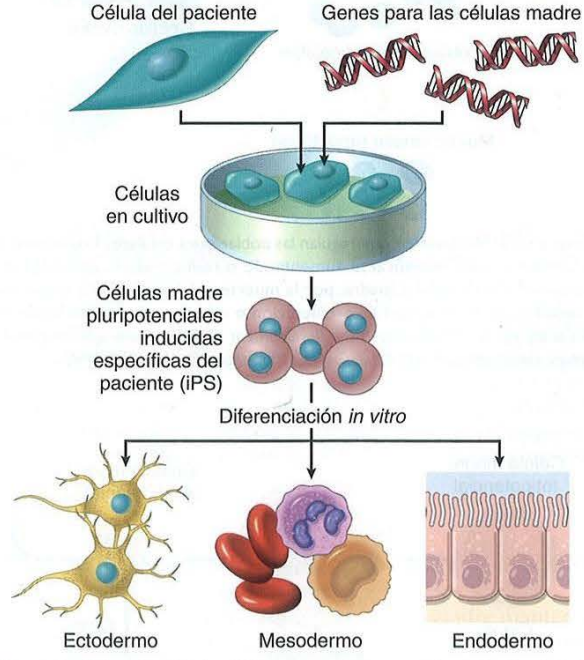


Figura 1.22 Producción de células madre pluripotenciales inducidas (células iPS). Se introducen los genes que confieren propiedades de célula madre en las células diferenciadas de un paciente, originando células madre que pueden ser inducidas para diferenciarse a distintas estirpes. *(Modificado de Hochedlinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy,* N Engl J Med *349:275–286, 2003.)*

Comentarios finales

Esta revisión de algunos temas seleccionados de biología celular sirve como base para las posteriores discusiones de anatomía patológica y nos volveremos a referir a ella durante toda la obra. Los estudiantes deben ser conscientes de que este resumen es breve y que podrán encontrar más información sobre este interesante tema en los libros dedicados a la biología celular y molecular.

booksmedicos.org

LECTURAS RECOMENDADAS

Genética y epigenética

Batista PJ, Chang HY: Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease, *Cell* 152:1298, 2013. *[Buena revisión sobre la biología del ARNlnc.]*

Cech TR, Steitz JA: The noncoding RNA revolution trashing old rules to forge new ones, *Cell* 157:77, 2014. *[Excelente revisión de los papeles que desempeñan los ARN no codificantes.]*

Hübner MR, Eckersley-Maslin MA, Spector DL: Chromatin organization and transcriptional regulation, *Curr Opin Genet Dev* 23:89, 2013. *[Buena descripción de la organización del genoma y la relación estructura-función de la cromatina que regula la transcripción nuclear específica según el tipo celular.]*

Jarovcevski M, Akbarian S: Epigenetic mechanisms in neurologic disease, *Nat Med* 18:1194, 2012. *[Revisión bien escrita sobre la organización genómica y la regulación de la transcripción, que se concentra específicamente en la enfermedad neurológica.]*

Meller VH, Joshi SS, Deshpande N: Modulation of chromatin by noncoding RNA, *Annu Rev Genet* 49:673, 2015. *[Excelente revisión de los papeles que desempeñan los ARN no codificantes en la organización nuclear.]*

Minarovits J, Banati F, Szenthe K, et al: Epigenetic regulation, *Adv Exp Med Biol* 879:1, 2016. *[Breve introducción a las vías que regulan la estructura y accesibilidad de la cromatina.]*

Rowley MJ, Corces VG: The three-dimensional genome: principles and roles of long-distance interactions, *Curr Opin Cell Biol* 40:8, 2016. *[Interesante comentario sobre los mecanismos mediante los cuales las conformaciones tridimensionales pueden influir en la transcripción nuclear.]*

Teperino R, Lempradl A, Pospisilik JA: Bridging epigenomics and complex disease: the basics, *Cell Mol Life Sci* 70:1609, 2013. *[Revisión introductoria a la base epigenética de la enfermedad humana.]*

Mantenimiento celular

Andersson ER: The role of endocytosis in activating and regulating signal transduction, *Cell Mol Life Sci* 69:1755, 2011. *[Revisión sobre la endocitosis con énfasis especial en la implicación en la modulación de la transmisión de señales intracelulares.]*

Choi AM, Ryter SW, Levine B: Autophagy in human health and disease, *N Engl J Med* 368:651, 2013. *[Soberbia revisión sobre los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos de la autofagia.]*

English AR, Zurek N, Voeltz GK: Peripheral ER structure and function, *Curr Opin Cell Biol* 21:596, 2009. *[Resumen sobre la organización estructural y funcional del retículo endoplásmico y su relación con otros orgánulos celulares.]*

Guillot C, Lecuit T: Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis, *Science* 340:1185, 2013. *[Exposición sobre el tema de las interacciones celulares y las bases mecánicas del mantenimiento tisular.]*

Hetz C, Chevet E, Oakes SA: Proteostasis control by the unfolded protein response, *Nat Cell Biol* 17:829, 2015. *[Mecanismos que subyacen a la edición del retículo endoplásmico y la homeostasis celular.]*

Kaur J, Debnath J: Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism, *Nat Rev Mol Cell Biol* 16:461, 2015. *[Excelente revisión sobre los mecanismos y las consecuencias de la autofagia celular.]*

Simons K, Sampaio JL: Membrane organization and lipid rafts, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:1, 2013. *[Cuidada revisión sobre los principios generales de la arquitectura de la membrana, con énfasis en la organización por dominios.]*

Wong E, Cuervo AM: Integration of clearance mechanisms: the proteasome and autophagy, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2:1, 2010. *[Revisión de las vías de degradación intracelulares, que se centra específicamente en la eliminación de los elementos aberrantes o anormales.]*

Metabolismo celular y función mitocondrial

Andersen JL, Kornbluth S: The tangled circuitry of metabolism and apoptosis, *Mol Cell* 49:399, 2013. *[Sólida revisión de la interacción entre el metabolismo, la proliferación y la muerte celular.]*

Dang CV: Links between metabolism and cancer, *Genes Dev* 26:877, 2012. *[Excelente revisión sobre las funciones metabólicas de las mitocondrias.]*

Friedman JR, Nunnari J: Mitochondrial form and function, *Nature* 505:335, 2014. *[Buena revisión sobre la replicación mitocondrial y la respuesta ante la agresión celular.]*

Tait SW, Green DR: Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond, *Nat Rev Mol Cell Biol* 11:621, 2010. *[Revisión del papel de las mitocondrias en las vías de muerte celular.]*

Activación celular

Duronio RJ, Xiong Y: Signaling pathways that control cell proliferation, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:1, 2013. *[Excelente revisión global sobre la transmisión de señales y la proliferación celular.]*

Morrison DK: MAP kinase pathways, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:1, 2012. *[Revisión de las vías de transmisión de señales con cinasas activadas por mitógeno.]*

Perona R: Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors, *Clin Transl Oncol* 8:77, 2011. *[Revisión de las vías de transmisión de señales centrada en su desregulación en los tumores malignos.]*

Mantenimiento de las poblaciones celulares

Alvarado AS, Yamanaka S: Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity, *Cell* 157:110, 2014.

Fuchs E, Chen T: A matter of life and death: self-renewal in stem cells, *EMBO Rep* 14:39, 2013. *[Revisión académica del marco conceptual y los datos experimentales que han llevado a nuestros conocimientos sobre la renovación de las células madre, usando como paradigma las cutáneas.]*

Li M, Liu GH, Izpisua-Belmonte JC: Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cells, *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:524, 2012. *[Buen comentario sobre la regulación epigenética de la proliferación y posterior diferenciación de las células madre.]*

Martello G, Smith A: The nature of embryonic stem cells, *Annu Rev Cell Dev Biol* 30:647, 2014. *[Buena y exhaustiva revisión sobre la plasticidad celular y la naturaleza de célula madre.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 2

Lesión, muerte y adaptaciones celulares

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a la anatomía patológica 31
Revisión de las respuestas celulares frente al estrés y los estímulos nocivos 31
Causas de lesión celular 32
Secuencia de acontecimientos en la lesión y la muerte celulares 33
Lesión celular reversible 33
Muerte celular 34
Necrosis 35
Apoptosis 37
Otras vías de muerte celular 40
Autofagia 40
Mecanismos de la lesión y la muerte celulares 41
Hipoxia e isquemia 42
Lesión por isquemia-reperfusión 43
Estrés oxidativo 43
Lesión celular causada por toxinas 45
Estrés del retículo endoplásmico 45
Daño del ADN 47
Inflamación 47
Acontecimientos comunes en las lesiones celulares de diversas causas 47
Adaptaciones celulares al estrés 48
Hipertrofia 48
Hiperplasia 49
Atrofia 50
Metaplasia 50
Acumulaciones intracelulares 51
Calcificación patológica 53
Envejecimiento celular 54

INTRODUCCIÓN A LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

El campo de la anatomía patológica se dedica al conocimiento de las causas de la enfermedad y de los cambios en las células, los tejidos y los órganos asociados a las mismas y que explican los signos y síntomas de presentación en los pacientes. Existen dos términos importantes que los alumnos van a encontrar mientras estudian anatomía patológica y medicina:

- *Etiología* alude a las causas y factores que modifican la aparición y la progresión de la enfermedad. Actualmente está claro que muchas enfermedades frecuentes, como la hipertensión, la diabetes o el cáncer, se deben a una combinación de una mayor susceptibilidad hereditaria de origen genético y diversos estímulos desencadenantes ambientales. Un aspecto clave en la medicina moderna es determinar los factores genéticos y ambientales que subyacen a la enfermedad.
- *Patogenia* se refiere a los mecanismos de desarrollo y progresión de la enfermedad, que explican los cambios moleculares y celulares que provocan las alteraciones estructurales características de una enfermedad determinada. Por tanto, etiología alude al motivo por el cual se produce una enfermedad y patogenia describe cómo se desarrolla (fig. 2.1).

Definir la etiología y la patogenia de la enfermedad no solo resulta esencial para comprenderla, sino que también es la base para el desarrollo de tratamientos razonables y medidas preventivas eficaces. Por tanto, la anatomía patológica aporta la base científica para la práctica de la medicina.

Para establecer diagnósticos y orientar el tratamiento en la práctica clínica, los patólogos identifican cambios en el aspecto macroscópico o microscópico (morfológico) de las células y tejidos y alteraciones bioquímicas en los líquidos corporales (como la sangre o la orina). Los patólogos emplean también diversas herramientas morfológicas, moleculares y de otro tipo para definir los cambios bioquímicos, estructurales y funcionales que aparecen en las células, los tejidos y los órganos en respuesta a una agresión. En este capítulo se comentan las alteraciones celulares inducidas por diversas alteraciones y situaciones de estrés internas (p. ej., genéticas) y externas (p. ej., ambientales).

REVISIÓN DE LAS RESPUESTAS CELULARES FRENTE AL ESTRÉS Y LOS ESTÍMULOS NOCIVOS

Las células interactúan de forma activa con su entorno y ajustan de forma constante su estructura y función para adaptarlas a las exigencias y situaciones de estrés cambiantes. El entorno intracelular suele estar estrechamente regulado en condiciones normales, lo que permite mantenerlo bastante constante, situación que se denomina homeostasis. Cuando las células se enfrentan a un estrés fisiológico (aumento del esfuerzo para el corazón) o potencialmente dañino (como la falta de nutrientes), pueden sufrir una *adaptación* y llegar a un nuevo estado estacionario que les permite conservar la viabilidad y la función. Cuando se supera la capacidad de adaptación o el estrés externo resulta dañino de forma inherente o es excesivo, aparecerá la *lesión celular* (fig. 2.2). Dentro de unos límites determinados, la lesión es *reversible* y las células recuperan su estado basal estable; sin embargo, cuando el estrés es grave, persistente o se produce de forma rápida, provocará la *lesión*

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

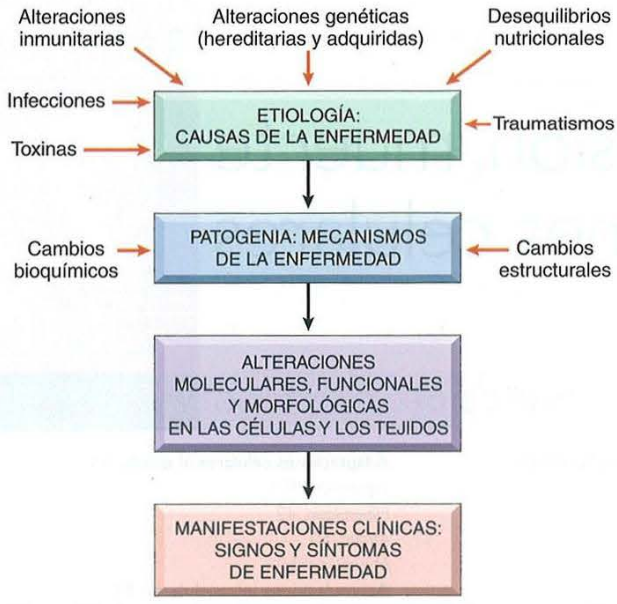


Figura 2.1 Pasos en la evolución de la enfermedad. Solo se muestran las principales causas (etiología) seleccionadas.

irreversible y la muerte de las células afectadas. La *muerte celular* es uno de los acontecimientos más importantes en la evolución de la enfermedad en cualquier tejido u órgano. Se produce por diversas causas, incluida la isquemia (falta de flujo de sangre), infecciones, toxinas y reacciones inmunitarias. La muerte celular también es un proceso normal y esencial durante la embriogenia, el desarrollo de los órganos y el mantenimiento de la homeostasis tisular.

Dado que las lesiones de las células constituyen la base de todas las enfermedades, en este capítulo comenzamos analizando las causas, los mecanismos y las consecuencias de las distintas formas de lesión celular aguda, incluida la lesión reversible y la muerte celular. Posteriormente se analizarán las adaptaciones celulares al estrés y se terminará con otros dos procesos que afectan a las células y tejidos: el depósito de sustancias anómalas y el envejecimiento celular.

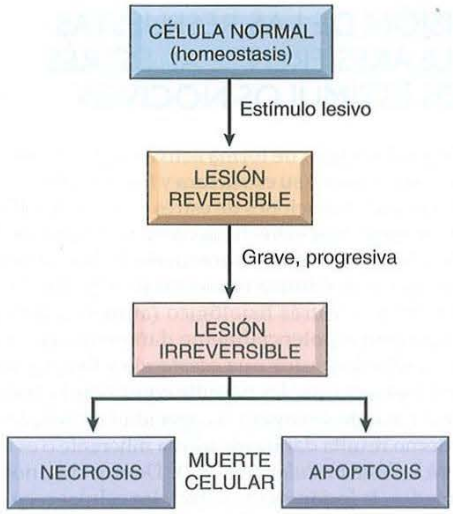


Figura 2.2 Secuencia de las lesiones celulares reversibles y la muerte celular. La necrosis y la apoptosis son las dos vías fundamentales de muerte celular y se comentan en detalle más adelante.

CAUSAS DE LESIÓN CELULAR

Las causas de lesión celular van desde un traumatismo físico evidente, como los que acaecen tras un accidente de tráfico, a un defecto monogénico que determina que una enzima no sea funcional en una enfermedad metabólica específica. Es posible agrupar la mayor parte de los estímulos lesivos en las siguientes categorías.

Hipoxia e isquemia. Hipoxia alude a la deficiencia de oxígeno e isquemia a la reducción del aporte sanguíneo y se encuentran ambas entre las causas más frecuentes de lesión celular. En ambos casos los tejidos se quedan sin oxígeno, y la isquemia conduce además a la falta de nutrientes esenciales y la formación de metabolitos tóxicos. La causa más frecuente de hipoxia es la isquemia secundaria a la obstrucción de una arteria, pero también puede producirse una deficiencia de oxígeno como consecuencia de una oxigenación inadecuada de la sangre (como sucede en varios procesos que afectan a los pulmones) o una reducción de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, como la anemia de cualquier origen o la intoxicación por monóxido de carbono (CO).

Toxinas. Todos los días nos enfrentamos a agentes potencialmente tóxicos presentes en el entorno y que incluyen contaminantes, insecticidas, CO, amianto, humo de tabaco, alcohol y drogas/fármacos. Muchos fármacos en dosis terapéuticas pueden producir lesiones tisulares o celulares en los pacientes sensibles o también en muchas personas cuando se usan de forma excesiva o inadecuada (v. capítulo 7). Incluso las sustancias inocuas, como la glucosa, la sal, el agua y el oxígeno, pueden resultar tóxicas.

Agentes infecciosos. Todos los patógenos responsables de enfermedades, incluidos los virus, las bacterias, los protozoos y los hongos, producen lesiones en las células. En el capítulo 9 se analizan los mecanismos de la lesión celular por estos agentes.

Reacciones inmunitarias. Aunque el sistema inmunitario defiende al cuerpo frente a los gérmenes patógenos, las reacciones inmunitarias pueden ser origen de lesión de las células y los tejidos. Entre los ejemplos se encuentran las reacciones inmunitarias frente a los tejidos propios, las reacciones alérgicas frente a sustancias ambientales y una respuesta inmunitaria crónica o excesiva frente a los gérmenes (v. capítulo 5). En todas estas situaciones, las respuestas inmunitarias inducen reacciones inflamatorias, que suelen ser la causa de lesión celular y tisular.

Alteraciones genéticas. Las alteraciones genéticas pueden producir cambios patológicos tan extensos como las malformaciones congénitas presentes en el síndrome de Down o tan sutiles como un único cambio en un aminoácido de la hemoglobina, que conduce a la anemia drepanocítica (v. capítulo 7). Los defectos genéticos pueden producir lesión celular como consecuencia de la deficiencia de proteínas funcionales, como enzimas en los errores congénitos del metabolismo, o por acumulación de ADN dañado o proteínas mal plegadas, dado que ambas estimulan la muerte celular cuando no se consigue reparar.

Desequilibrios nutricionales. La insuficiencia de calorías y proteínas en las poblaciones pobres sigue siendo una causa esencial de daño celular y no es raro encontrar deficiencias de vitaminas específicas, incluso en países desarrollados con alto nivel de vida (v. capítulo 8). Resulta irónico que la ingesta excesiva cause la obesidad, que también es un factor importante en muchas enfermedades, como la diabetes mellitus de tipo 2 o la ateroesclerosis.

Agentes físicos. Los traumatismos, la temperatura extrema, la radiación, el shock eléctrico y los cambios súbitos de presión atmosférica también ejercen una amplia gama de efectos sobre las células (v. capítulo 8).

booksmedicos.org

Envejecimiento. La senescencia celular reduce la capacidad de las células de dar respuesta al estrés y puede culminar en la muerte de las células y de todo el organismo vivo. Los mecanismos que subyacen al envejecimiento celular se analizan al final de este capítulo.

Tras esta introducción, vamos a comentar la progresión y las manifestaciones morfológicas de las lesiones celulares y luego abordaremos los mecanismos bioquímicos de las lesiones ocasionadas por distintos estímulos lesivos.

SECUENCIA DE ACONTECIMIENTOS EN LA LESIÓN Y LA MUERTE CELULARES

Aunque los distintos estímulos lesivos causan daños en las células por diversos mecanismos bioquímicos, todos ellos tienden a producir una secuencia estereotipada de alteraciones morfológicas y estructurales en la mayor parte de los tipos celulares.

Lesión celular reversible

Una lesión reversible es aquel estadio de la lesión celular en el que la alteración funcional y morfológica puede normalizarse cuando se elimina el estímulo responsable (fig. 2.3). En las lesiones reversibles, las células y los orgánulos intracelulares aparecen típicamente edematosos porque permiten la entrada de agua como consecuencia del fracaso de las bombas iónicas dependientes de energía de la membrana plasmática, lo que impide mantener la homeostasis iónica y de los líquidos. En algunas formas de lesión, se acumulan los orgánulos degenerados y lípidos dentro de las células dañadas.

MORFOLOGÍA

Los dos principales correlatos morfológicos de la lesión celular reversible son la tumefacción celular y el cambio graso.

- La **tumefacción celular** (fig. 2.4B) se suele encontrar en las lesiones celulares asociadas a un aumento de permeabilidad de la membrana plasmática. Puede resultar difícil apreciarlas con el microscopio óptico, pero a menudo es evidente a nivel de todo el órgano. Cuando se afectan muchas células de un órgano, produce palidez (por compresión de los capilares), aumento de la turgencia y del peso del órgano. El estudio microscópico puede revelar vacuolas pequeñas claras dentro del citoplasma, que se corresponden con segmentos distendidos y separados del retículo endoplásmico (RE). Este patrón de lesión no letal se denomina en ocasiones cambio hidrópico o degeneración vacuolar.
- El **cambio graso** se pone de manifiesto mediante la aparición de vacuolas llenas de lípidos en el citoplasma. Afecta fundamentalmente a los órganos implicados en el metabolismo lipídico, como el hígado, motivo por el cual se analiza en el capítulo 16.

El citoplasma de las células lesionadas puede estar más rojo (eosinófilo), un cambio que es más pronunciado cuando se evoluciona a la necrosis (descrita más adelante). Otros cambios intracelulares asociados a la lesión celular (v. fig. 2.3) incluyen: 1) alteraciones de la membrana plasmática, como formación de vesículas, achatamiento o distorsión de las microvellosidades y pérdida de las uniones intercelulares; 2) cambios en las mitocondrias, como tumefacción y aparición de densidades amorfas ricas en fosfolípidos; 3) dilatación del RE con suelta de los ribosomas y disociación de los polisomas, y 4) alteraciones nucleares, como condensación de la cromatina. En el citoplasma pueden aparecer también las denominadas «figuras de mielina», que se corresponden con colecciones de fosfolípidos que recuerdan a la vaina de mielina y que son consecuencia de las membranas celulares dañadas.

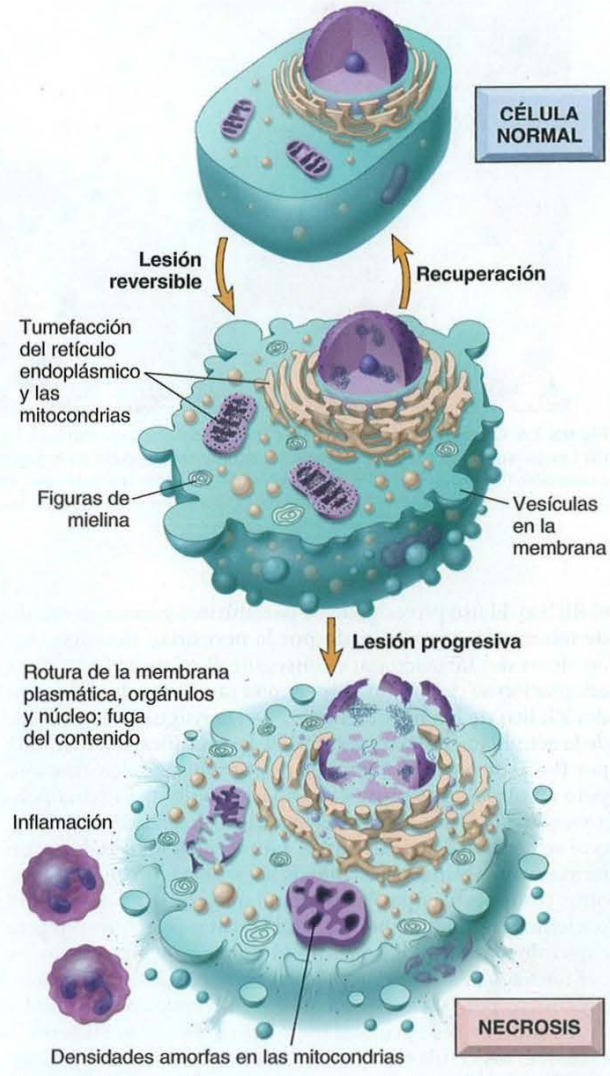


Figura 2.3 Lesión celular reversible y necrosis. Se ilustran las principales alteraciones celulares que caracterizan a la lesión celular reversible y la necrosis. Por convenio, se acepta que la lesión reversible culmina en necrosis si no se elimina el estímulo lesivo.

En algunas situaciones, las agresiones potencialmente lesivas inducen alteraciones específicas en algunos orgánulos celulares, como el RE. El RE liso está implicado en el metabolismo de diversas sustancias químicas y las células expuestas a las mismas pueden mostrar hipertrofia del RE como respuesta adaptativa, aunque esta puede provocar importantes consecuencias funcionales. Por ejemplo, muchos fármacos, incluidos los barbitúricos que se usaban a menudo antes como sedantes y se siguen empleando en el tratamiento de algunas variantes de epilepsia, se metabolizan en el hígado por el sistema del citocromo P-450 oxidasa de función mixta presente en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

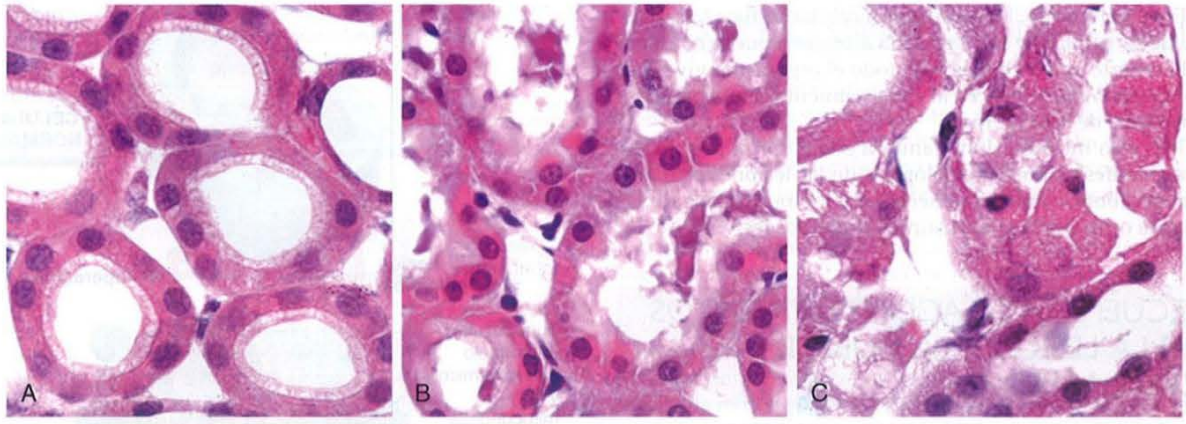


Figura 2.4 Cambios morfológicos en las lesiones celulares reversibles e irreversibles (necrosis). (A) Túbulos renales normales con células epiteliales viables. (B) Lesión isquémica precoz (reversible) que muestra vesículas en la superficie, aumento de la eosinofilia del citoplasma y tumefacción de algunas células ocasionales. (C) Lesión necrótica (irreversible) de las células epiteliales, con fragmentación de las células, pérdida de núcleos y salida de su contenido. *(Por cortesía de los Dres. Neal Pinckard y M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)*

el RE liso. El uso prolongado de barbitúricos genera un estado de tolerancia, caracterizado por la necesidad de aumentar las dosis del fármaco para conseguir el mismo efecto. Esta adaptación se debe a una hipertrofia (aumento de volumen) del RE liso de los hepatocitos, con el consiguiente aumento de la actividad enzimática de P-450. La modificación mediada por P-450 de algunos compuestos permite su detoxificación, pero en otros casos provoca la aparición de una toxina peligrosa; uno de estos casos es el tetracloruro de carbono (CCl_4), que se comenta más adelante. Las células adaptadas a un fármaco muestran un aumento de la capacidad de metabolizar otros compuestos manejados por el mismo sistema. Así, si el paciente que está recibiendo fenobarbital por una epilepsia consume más alcohol, se podrán reducir las concentraciones del fármaco antiepiléptico en la sangre hasta valores subterapéuticos por la hipertrofia del RE en respuesta al alcohol.

Cuando se produce una exposición nociva persistente o excesiva, las células lesionadas llegan a un punto nebuloso de «no retorno» y sufren la muerte celular. La importancia clínica de definir este punto de transición es evidente. Si se lograra identificar los cambios moleculares y bioquímicos que predicen la muerte celular, sería posible desarrollar estrategias para prevenir el paso de la lesión celular reversible a la irreversible. Aunque no se dispone de un correlato morfológico o bioquímico exacto para la irreversibilidad, se caracteriza siempre por tres fenómenos: *incapacidad de recuperar la función mitocondrial* (fosforilación oxidativa y producción de trifosfato de adenosina [ATP]), incluso tras la resolución de la lesión original; *pérdida de estructura y función de la membrana plasmática y de las membranas intracelulares;* y *pérdida de la integridad de la estructura del ADN y la cromatina.* Como se comenta en detalle a continuación, la lesión de las membranas de los lisosomas genera la disolución enzimática de las células lesionadas, que es la culminación de la necrosis.

Muerte celular

Cuando las células sufren lesiones, mueren por distintos mecanismos, según la naturaleza y la gravedad de la agresión.

- Las alteraciones graves, como la pérdida de aporte de oxígeno y nutrientes y la acción de toxinas, producen una forma de muerte rápida e incontrolable, que se denomina muerte celular «accidental». La manifestación morfológica de esta muerte celular accidental es la **necrosis** (del griego, *necros* = muerte) (tabla 2.1). La necrosis es la principal forma de muerte celular en muchas lesiones frecuentes, como las secundarias a isquemia, exposición a toxinas, infecciones o traumatismos. La necrosis se suele considerar la consecuencia inevitable de una lesión grave que no se puede recuperar y no se cree que esté regulada por señales o mecanismos bioquímicos específicos; dicho de otro modo, la necrosis ocurre de forma accidental cuando la lesión es demasiado grave para ser reparada y muchos elementos celulares fallan o se degradan.
- Por el contrario, cuando la lesión es menos grave o es preciso eliminar células durante procesos normales, estas activan una serie de vías moleculares precisas que culminan en la muerte. Como es posible manipular este tipo de muerte mediante agentes terapéuticos o mutaciones

Tabla 2.1 Características de la necrosis y la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño celular	Aumentado (edema)	Reducido (retracción)
Núcleo	Picnosis → cariorrexis → cariólisis	Fragmentación en trozos del tamaño del nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; alteraciones en la estructura, sobre todo en la orientación de los lípidos
Contenido celular	Digestión enzimática; puede salir de la célula	Intacto; puede liberarse en los cuerpos apoptósicos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Función fisiológica o patológica	Siempre patológica (final de una lesión celular irreversible)	Con frecuencia es un método fisiológico de eliminar las células no deseadas; puede ser patológico en algunos tipos de lesión celular, sobre todo del ADN y las proteínas

booksmedicos.org

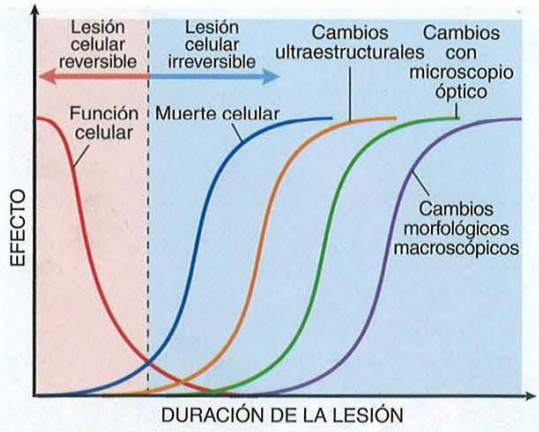


Figura 2.5 Relación entre la función celular, la muerte celular y los cambios morfológicos por las lesiones. Obsérvese que las células pueden perder con rapidez su funcionalidad tras la aparición de una lesión, aunque sigan siendo viables y tengan lesiones potencialmente reversibles; cuando la lesión perdura más tiempo, se pueden producir una lesión irreversible y la muerte celular. Obsérvese que la muerte celular ocurre generalmente antes de que se puedan identificar cambios ultraestructurales, visibles con microscopio óptico o macroscópicamente.

genéticas, se denomina muerte celular «regulada». El aspecto morfológico de la mayor parte de los tipos de muerte celular regulada es la **apoptosis** (v. tabla 2.1). En algunos casos, la muerte celular regulada muestra rasgos de necrosis y apoptosis de forma simultánea y se ha llamado *necroptosis*. El descubrimiento de estos tipos de muerte celular no conocidos antes y que están regulados por genes y vías de transmisión de señales identificables demostró que la muerte celular puede ser un proceso controlado. La idea de una muerte celular regulada también plantea la posibilidad de antagonizar de forma terapéutica algunas vías moleculares específicas para prevenir la pérdida de células en situaciones patológicas. La apoptosis es un proceso que elimina aquellas células con diversas alteraciones intrínsecas y facilita la eliminación de fragmentos de células muertas sin provocar una reacción inflamatoria. Esta forma de suicidio celular «limpio» se encuentra en situaciones patológicas en las que el ADN o las proteínas de la célula tienen lesiones que no se pueden reparar o la célula queda privada de las señales de supervivencia necesarias. **Sin embargo y a diferencia de la necrosis, que siempre indica un proceso patológico, la apoptosis puede producirse también en tejidos sanos.** Este proceso permite eliminar las células no deseadas durante el desarrollo normal y mantener un número constante de células, de forma que no siempre se asocia a lesiones patológicas. Este tipo de muerte celular fisiológica se denomina *muerte celular programada*.

Es importante recordar que la **función celular puede haberse perdido mucho antes de la muerte celular y que los cambios morfológicos de la lesión (o muerte) celular se producen con mucho retraso en relación con la pérdida de función y viabilidad** (fig. 2.5). Por ejemplo, las células del miocardio pierden capacidad contráctil tras 1-2 min de isquemia, aunque no mueren hasta que pasan 20-30 min. Los rasgos morfológicos de la muerte de un miocardiocito isquémico aparecen a las 2-3 h de la muerte en el estudio con microscopio electrónico, pero no se reconocen con microscopio óptico hasta 6-12 h después.

Necrosis

La necrosis es una forma de muerte celular en la que se rompen las membranas y las enzimas celulares salen de la célula para acabar digiriéndola (v. fig. 2.3). La necrosis induce una reacción local en el huésped, llamada *inflamación*, inducida por las sustancias liberadas por la célula muerta y que permite eliminar los restos celulares e iniciar el consiguiente proceso de reparación (v. capítulo 3). Las enzimas responsables de la digestión de la célula derivan de los lisosomas y pueden provenir de la propia célula que está muriendo o de los leucocitos reclutados como parte de la reacción inflamatoria. La necrosis suele ser la culminación de una lesión celular reversible que no se consigue corregir.

Los mecanismos bioquímicos de la necrosis varían en función del estímulo lesivo. Estos mecanismos incluyen, aunque no se limitan a estos: falta de formación de energía en forma de ATP por la reducción del aporte de oxígeno o por la lesión de la mitocondria; lesiones en las membranas celulares, incluida la membrana plasmática y del lisosoma, con la consiguiente fuga del contenido celular, incluidas las enzimas; y daño irreversible de los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos celulares, que puede deberse a las especies reactivas del oxígeno (ERO). Estos mecanismos bioquímicos se comentan más adelante al analizar las causas individuales de necrosis celular.

MORFOLOGÍA

La necrosis se caracteriza por cambios en el citoplasma y el núcleo de las células dañadas (v. figs. 2.3 y 2.4C).

- **Cambios citoplásmicos.** Las células necróticas tienen un aumento de la eosinofilia (es decir, se tiñen de rojo con eosina, que es el componente E de la tinción de hematoxilina-eosina [H-E]), algo que se explica en parte por el aumento de la afinidad de la eosina por las proteínas citoplásmicas parcialmente desnaturalizadas y también por la pérdida de las estructuras que contienen ácido ribonucleico (ARN) en el citoplasma (la basofilia se produce por la unión al colorante azul, que se corresponde con la H en «H-E»). Comparadas con las células viables, estas pueden adoptar un aspecto homogéneo vítreo, sobre todo por la pérdida de las partículas de glucógeno que se tiñen más claras. Las figuras de mielina son más prominentes en las células necróticas que en las que tienen lesiones reversibles. Cuando las enzimas han digerido los orgánulos citoplásmicos, el citoplasma se vacuoliza y adopta una morfología «apolillada». En el estudio con microscopio electrónico, las células necróticas se caracterizan por discontinuidades en la membrana plasmática y de los orgánulos, una marcada dilatación de las mitocondrias y la aparición de densidades intramitocondriales amorfas de gran tamaño, la rotura de los lisosomas y figuras de mielina dentro del citoplasma.
- **Cambios nucleares.** Los cambios nucleares adoptan uno de los tres patrones siguientes, todos consecuencia de la rotura del ADN y la cromatina. La **picnosis** se caracteriza por retracción nuclear y aumento de la basofilia; el ADN se condensa en una masa retraída oscura. El núcleo picnótico puede fragmentarse y este cambio se denomina **cariorrexis.** En último término, la célula puede sufrir **cariólisis,** en la que la basofilia se pierde por la digestión del ADN por la actividad desoxirribonucleasa (ADNasa). En 1-2 días el núcleo de la célula muerta puede desaparecer por completo.
- **Destino de las células necróticas.** Las células necróticas pueden persistir un tiempo o ser digeridas por enzimas y desaparecer. Las células muertas pueden sustituirse por figuras de mielina, que se fagocitan por otras células o se degradan a ácidos grasos. Estos ácidos grasos se unen a las sales de calcio, lo que explica que algunas células muertas se acaben calcificando.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

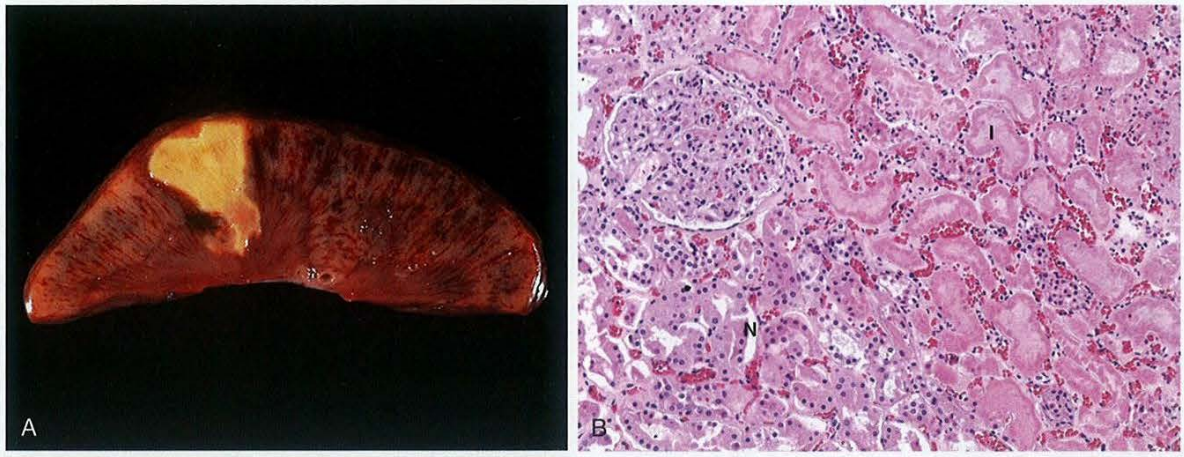


Figura 2.6 Necrosis coagulativa. (A) Infarto renal triangular *(amarillo)* con conservación de los límites. (B) Imagen microscópica del margen del infarto, con riñón normal *(N)* y células necróticas en el infarto *(I)*. Las células necróticas conservan los límites, pero pierden los núcleos y aparece infiltrado inflamatorio (difícil de identificar a este aumento).

Patrones morfológicos de necrosis tisular

En los procesos patológicos graves, se produce necrosis de extensas regiones del tejido e incluso de órganos completos. Esto puede encontrarse en la isquemia extensa, las infecciones y en algunas reacciones inflamatorias. Se describen varios patrones morfológicos de necrosis tisular, que puede orientar sobre la etiología. Aunque los términos que describen estos patrones no reflejan los mecanismos subyacentes, se suelen emplear y tanto los patólogos como los clínicos comprenden sus implicaciones.

MORFOLOGÍA

La mayor parte de los tipos de necrosis que se describen tienen un aspecto macroscópico característico, salvo la necrosis fibrinoide, que solo se detecta mediante el estudio histológico.

- La **necrosis coagulativa** es una forma de necrosis en la que se conserva la estructura del tejido durante al menos unos días tras la muerte de las células que lo constituyen (fig. 2.6). Los tejidos afectados tienen una textura firme. Parece que la lesión no solo desnaturaliza las proteínas estructurales, sino también las enzimas, lo que bloquea la proteólisis de las células muertas; en consecuencia, las células eosinófilas anucleadas persisten durante días o semanas. Los leucocitos se atraen hacia el foco de necrosis y al final las células muertas se acaban digiriendo por la acción de las enzimas lisosómicas de los leucocitos. Posteriormente, los restos celulares se eliminan mediante fagocitosis mediada principalmente por los neutrófilos y los macrófagos infiltrantes. La necrosis coagulativa es característica de los infartos (áreas de necrosis secundarias a isquemia) de todos los órganos sólidos, salvo el encéfalo.
- La **necrosis por licuefacción** aparece en las infecciones bacterianas focales y, en ocasiones, en las micóticas porque los microbios causan una rápida acumulación de células inflamatorias y las enzimas de los leucocitos digieren («licúan») el tejido. Por motivos no comprendidos, la muerte por hipoxia de las células del sistema nervioso central suele ser de tipo licuefactivo (fig. 2.7). Independientemente de la patogenia, las células muertas se digieren por completo y el tejido se transforma en un líquido viscoso, que al final es eliminado por los fagocitos. Si el proceso se inicia por una inflamación aguda, como sucede en las infecciones bacterianas, el material adoptará con frecuencia un aspecto cremoso amarillento y se llamará **pus** (v. capítulo 3).
- Aunque la **necrosis gangrenosa** no se corresponde con un patrón de muerte celular definido, este término se sigue usando mucho en la práctica clínica. Suele aludir a un miembro (en general, la parte inferior de la pierna) que pierde el riego y sufre una necrosis por coagulación que afecta a múltiples capas de tejido. Cuando se superpone una infección bacteriana, el aspecto morfológico cambia a una necrosis por licuefacción por el contenido destructivo de las bacterias y los leucocitos atraídos (lo que provoca la denominada «gangrena húmeda»).
- La **necrosis caseosa** se suele encontrar en los focos de infección tuberculosa. Caseosa significa literalmente «parecida al queso» y alude al aspecto friable blanquecino-amarillento de la zona de necrosis en el estudio macroscópico (fig. 2.8). El estudio histológico muestra un foco necrótico como una colección de células lisadas o fragmentadas de aspecto granular amorfo rosado en las secciones teñidas con H-E. A diferencia de lo que sucede en la necrosis coagulativa, la arquitectura del tejido se borra por completo y no se discriminan los límites de las células. La necrosis caseosa suele rodearse de una colección de macrófagos y otras células inflamatorias, y este aspecto es

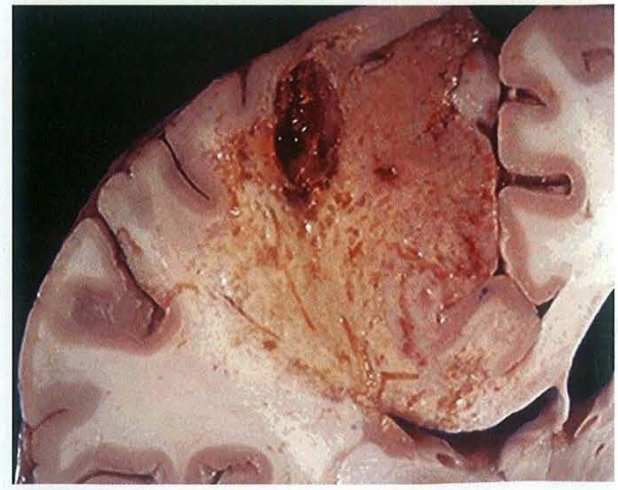


Figura 2.7 Necrosis por licuefacción. Un infarto cerebral con disolución del tejido.

booksmedicos.org

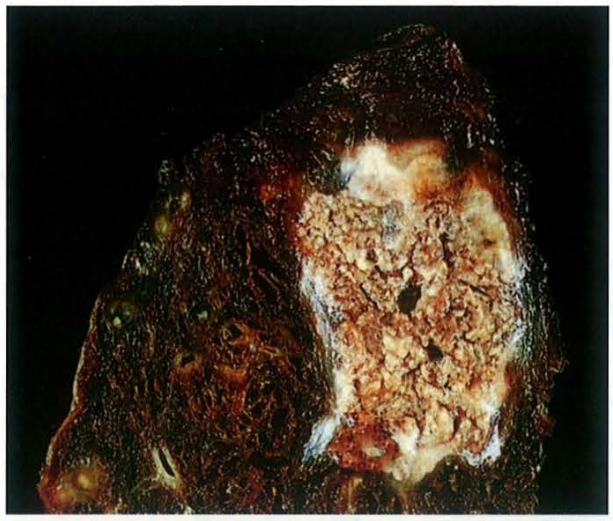


Figura 2.8 Necrosis caseosa. Tuberculosis pulmonar con una extensa zona de necrosis caseosa que alberga restos celulares amarillento-blanquecinos (caseosos).

típico de una lesión inflamatoria nodular denominada granuloma (v. capítulo 3).

- La **necrosis grasa** alude a áreas focales de destrucción de la grasa, consecuencia típicamente de la liberación de lipasas pancreáticas activadas dentro del parénquima pancreático y la cavidad peritoneal. Esta situación se encuentra en una emergencia abdominal catastrófica, que se llama pancreatitis aguda (v. capítulo 17). En este trastorno se produce una fuga de las enzimas pancreáticas desde las células acinares y los conductos, que determinan la licuefacción de las membranas de las células adiposas en el peritoneo, y las lipasas escinden los ésteres de triglicéridos presentes dentro de los adipocitos. Los ácidos grasos liberados se combinan con calcio para dar origen a unas áreas blanquecinas visibles macroscópicamente parecidas a la tiza (saponificación de la grasa), que facilitan la identificación de las lesiones por el cirujano y el patólogo (fig. 2.9). El estudio histológico revela que los focos de necrosis conservan los contornos en sombra de los adipocitos necróticos rodeados de depósitos de calcio basófilo y una reacción inflamatoria.

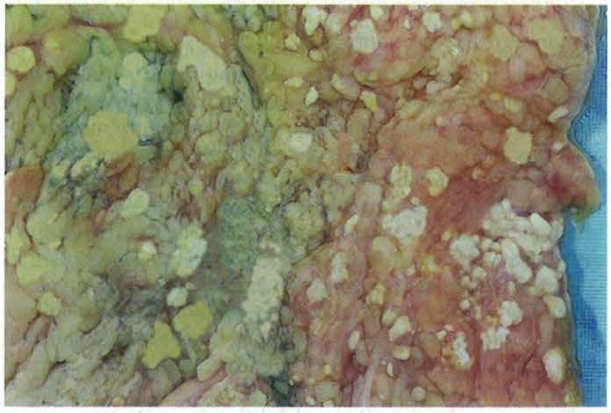


Figura 2.9 Necrosis grasa en la pancreatitis aguda. Las áreas de depósito blanquecino parecido a la tiza se corresponden con focos de necrosis grasa con formación de jabones cálcicos (saponificación) en los lugares de degradación de los lípidos en el mesenterio.

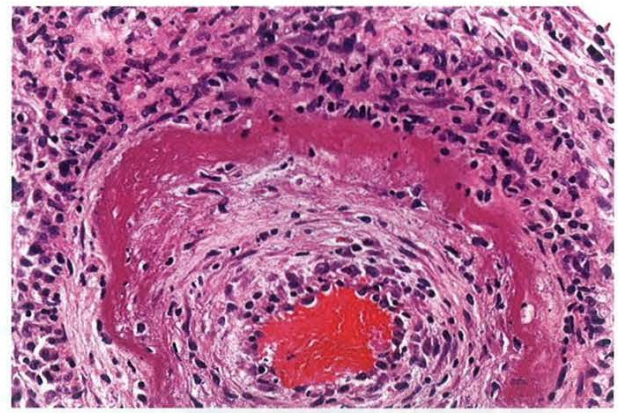


Figura 2.10 Necrosis fibrinoide en una arteria de un paciente con panarteritis nudosa. La pared de la arteria tiene un área rosa brillante circunferencial de necrosis con depósito de proteínas e inflamación.

- La **necrosis fibrinoide** es una forma especial de necrosis. Suele asociarse a las reacciones inmunitarias en las que se produce un depósito de complejos antígeno-anticuerpo en las paredes de los vasos, aunque también se encuentra en la hipertensión grave. Los inmunocomplejos depositados y las proteínas plasmáticas que se fugan en la pared de los vasos lesionados generan un aspecto amorfo rosa brillante en los cortes teñidos con H-E, que los patólogos llaman fibrinoide (que se parece a la fibrina) (fig. 2.10). Las enfermedades inmunitarias (como la panarteritis nudosa) en las que se encuentra este tipo de necrosis se abordan en el capítulo 5.

La fuga de las proteínas intracelulares a través de las membranas plasmáticas dañadas y su paso final a la circulación permite detectar la necrosis de un tejido específico mediante el estudio de muestras de sangre o suero. Por ejemplo, el músculo cardíaco contiene una isoforma única de la enzima creatina cinasa y de la proteína contráctil troponina, mientras que el epitelio del conducto biliar contiene la enzima fosfatasa alcalina y los hepatocitos transaminasas. Las lesiones irreversibles y la muerte celular en estos tejidos causan la elevación de las concentraciones séricas de estas proteínas, que se convierten en marcadores útiles de daño celular para uso clínico.

Apoptosis

La apoptosis es una forma de muerte celular en la que las células activan enzimas que degradan su propio ADN nuclear y las proteínas nucleares y citoplásmicas (fig. 2.11). Luego se produce la rotura de los fragmentos de las células apoptósicas, lo que explica el nombre asignado a este proceso (*apoptosis*, «separación»). La membrana plasmática de la célula apoptósica se conserva intacta, pero la membrana se altera de forma que los fragmentos, llamados cuerpos apoptósicos, se hacen muy «comestibles» y son consumidos con rapidez por los fagocitos. La célula muerta y sus fragmentos se eliminan con poca fuga de contenido celular, de forma que la muerte celular por este mecanismo no induce una reacción inflamatoria. En ese sentido, la apoptosis se diferencia mucho de la necrosis (v. tabla 2.1).

Causas de apoptosis

La apoptosis se produce en muchas situaciones normales y permite eliminar células potencialmente lesivas y las que han sobrevivido más tiempo del que resultan útiles (tabla 2.2). Tam-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

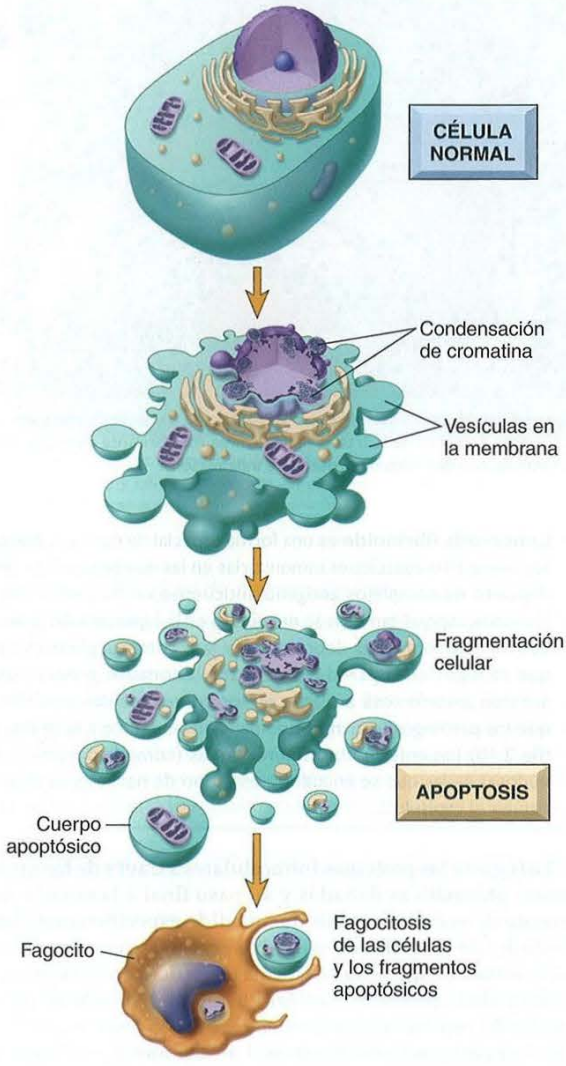


Figura 2.11 Apoptosis. Se ilustran las alteraciones celulares en la apoptosis. Compárense estos cambios con los que caracterizan la necrosis celular, que se muestran en la figura 2.3.

Tabla 2.2 Procesos fisiológicos y patológicos asociados a la apoptosis

Proceso	Mecanismo de la apoptosis
Fisiológico	
Durante la embriogenia	Pérdida de las señales transmitidas por factores de crecimiento (mecanismo supuesto)
Recambio de los tejidos que proliferan (p. ej., epitelio intestinal, linfocitos en la médula ósea y timo)	Pérdida de las señales transmitidas por factores de crecimiento (mecanismo supuesto)
Involución de los tejidos con dependencia hormonal (p. ej., endometrio)	La reducción de las concentraciones de hormonas disminuye las señales de supervivencia
Disminución del número de leucocitos al final de las respuestas inmunitaria e inflamatoria	Pérdida de las señales de supervivencia cuando se eliminan los estímulos para la activación de los leucocitos
Eliminación de linfocitos autorreactivos, que pueden ser lesivos	Un intenso reconocimiento de los autoantígenos induce apoptosis por la vía mitocondrial y del receptor de muerte
Patológico	
Daño del ADN	Activación de las proteínas proapoptósicas por los sensores solo BH3
Acumulación de proteínas mal plegadas	Activación de las proteínas proapoptósicas por los sensores solo BH3, posible activación directa de las caspasas
Infecciones, sobre todo algunas víricas	Activación de las proteínas mitocondriales por el virus
	Destrucción de las células infectadas por los linfocitos T, que activan las caspasas

bién puede ser patológica cuando las células sufren lesiones, especialmente si se afecta el ADN o las proteínas de las mismas; por tanto, permite eliminar la célula con daños irreparables.

- *Apoptosis fisiológica.* Durante el desarrollo normal de un organismo, algunas células mueren y se sustituyen por otras nuevas. En los organismos maduros, los tejidos muy proliferativos que responden a hormonas sufren ciclos de proliferación y pérdida de células, que suelen venir determinados por las concentraciones de factores de crecimiento. En estas situaciones, la muerte celular siempre ocurre por apoptosis, lo que garantiza que las células no deseadas se eliminen sin producir inflamación con riesgo lesivo. En el sistema inmunitario la apoptosis elimina el exceso de leucocitos que persisten una vez terminada la respuesta inmunitaria y también elimina aquellos linfocitos que reconocen los autoantígenos y podrían producir enfermedades inmunitarias si no se eliminaran.
- *Apoptosis en situaciones patológicas.* La apoptosis elimina células con lesiones no susceptibles de reparación. Esto ocurre cuando existe una lesión grave del ADN, por ejemplo tras la exposición a radiación o fármacos citotóxicos. La acumulación de proteínas mal plegadas también activa la muerte por apoptosis; los mecanismos que subyacen a este tipo de muerte celular y su importancia se comentan en detalle más adelante, en el contexto del estrés del RE. Algunos agentes infecciosos, sobre todo algunos virus, inducen la muerte por apoptosis de las células infectadas.

Mecanismos de la apoptosis

La apoptosis se regula por las vías bioquímicas que controlan el equilibrio entre las señales de muerte y supervivencia y, en último término, la activación de unas enzimas denominadas *caspasas*. Las caspasas se llamaron así porque son proteasas de cisteína que rompen las proteínas después de los residuos de ácido aspártico. Dos vías distintas convergen en la activación de las caspasas: la mitocondrial y la del receptor de muerte (fig. 2.12). Aunque estas vías pueden entrecruzarse, en general se inducen en condiciones distintas, implican moléculas diferentes y tienen papeles específicos en situaciones tanto fisiológicas como patológicas. La consecuencia final de la muerte por apoptosis es la eliminación de los cuerpos apoptósicos por los fagocitos.

- **Parece que la vía mitocondrial (intrínseca) es responsable de la apoptosis en la mayor parte de las situaciones fisiológicas y patológicas.** Las mitocondrias contienen varias proteínas capaces de inducir la apoptosis, incluido

booksmedicos.org

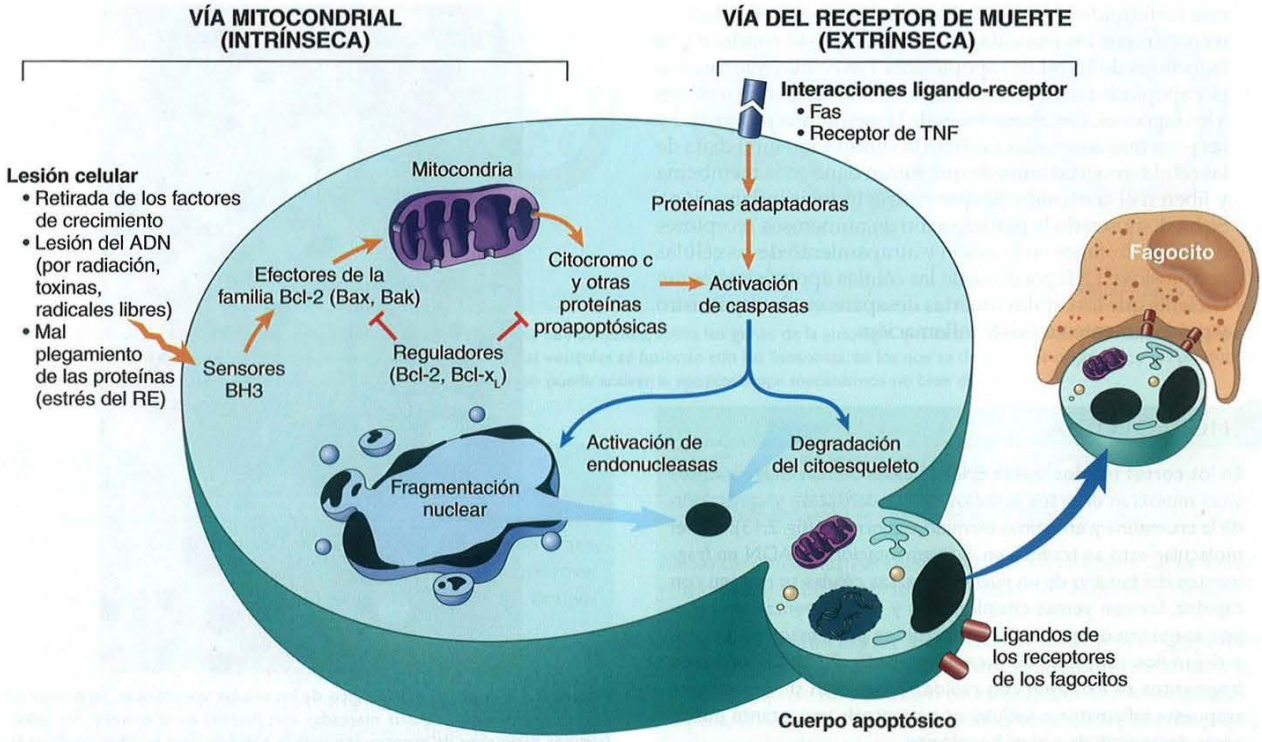


Figura 2.12 Mecanismos de la apoptosis. Las dos vías de la apoptosis se diferencian en la inducción y la regulación, pero ambas culminan en la activación de las caspasas. En la vía mitocondrial, las proteínas solo BH3, que se relacionan con miembros de la familia de Bcl-2, perciben la falta de señales de supervivencia o las lesiones en el ADN o las proteínas. Estas proteínas solo BH3 activan moléculas efectoras, que aumentan la permeabilidad de las mitocondrias. En presencia de una deficiencia de Bcl-2 y otras proteínas que mantienen la permeabilidad mitocondrial, las mitocondrias se hacen permeables y diversas sustancias, como el citocromo c, entran en el citosol y activan las caspasas. Las caspasas activadas inducen los cambios que culminan en la muerte y fragmentación de las células. En la vía del receptor de muerte, las señales procedentes de los receptores de la membrana plasmática propician el ensamblaje de proteínas adaptadoras en un «complejo de transmisión de señales inductoras de muerte», que activa las caspasas, y el resultado final será el mismo.

el citocromo c. Cuando las membranas mitocondriales se vuelven permeables, el citocromo c sale al citoplasma y activa las caspasas y la muerte por apoptosis. Una familia de más de 20 proteínas, cuyo prototipo es Bcl-2, controla la permeabilidad de las mitocondrias. En las células sanas, Bcl-2 y la proteína Bcl-x_L relacionada, que se producen en respuesta a factores de crecimiento y otros estímulos, mantienen la integridad de las membranas mitocondriales, en gran parte controlando a los dos miembros proapoptósicos de la familia, Bak y Bax. Cuando las células no están en contacto con factores de crecimiento y señales de supervivencia o se exponen a agentes que lesionan el ADN o acumulan cantidades inaceptables de proteínas mal plegadas, se activan una serie de sensores. Estos sensores se llaman proteínas BH3 porque contienen el tercer dominio de las proteínas de la familia Bcl. Estas se encargan de empujar el delicado equilibrio que mantiene la vida a favor de las moléculas proapoptósicas Bax y Bak. Su acción causa la dimerización de estas dos moléculas, que se insertarán en la membrana mitocondrial y formarán canales por los que las proteínas mitocondriales pueden salir al citosol. Cuando el citocromo c entra en el citosol, produce, junto con algunos otros cofactores, la activación de la caspasa 9. La consecuencia neta es la activación de una cascada de caspasas, que culmina en la fragmentación del núcleo y la formación de cuerpos apoptósicos.

- **Vía del receptor de muerte (extrínseca) de la apoptosis.** Muchas células expresan moléculas de superficie, llamadas receptores de muerte, que desencadenan la apoptosis. La mayor parte de ellas son miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), que contienen en sus regiones citoplásmicas un «dominio de muerte», que recibe este nombre porque media la interacción con otras proteínas implicadas en la muerte celular. Los prototipos de receptores de muerte son el receptor de TNF de tipo I y Fas (CD95). El ligando de Fas (FasL) es una proteína de membrana que se activa principalmente en los linfocitos T activados. Cuando estos linfocitos T reconocen dianas que expresan Fas, las moléculas de Fas se entrecruzan por efecto de FasL y se ligan a unas proteínas adaptadoras a través del dominio de muerte, de forma que pueden reclutar y activar la caspasa 8, que a su vez activa las caspasas más distales. La vía del receptor de muerte está implicada en la eliminación de los linfocitos autorreactivos y la destrucción de las células diana por parte de algunos linfocitos T citotóxicos (LTC) que expresan FasL.

Tras la activación de la caspasa 9 o la caspasa 8 por cualquiera de estas dos vías, estas se escinden y activan caspasas adicionales que rompen numerosas dianas y acaban activando enzimas que degradan las proteínas y los núcleos celulares. El resultado final es la típica fragmentación celular propia de la apoptosis.

- **Eliminación de las células apoptósicas.** Las células apoptósicas y sus fragmentos atraen a los fagocitos mediante la generación de una serie de señales de «cómeme». Por ejemplo, en las células normales existe fosfatidilserina en la cara interna de la membrana plasmática, pero en las células apoptósicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

este fosfolípido «se voltea» hacia la cara externa, donde se reconoce por los macrófagos tisulares, y esto conduce a la fagocitosis de las células apoptósicas. Las células que mueren por apoptosis también secretan factores solubles que reclutan a los fagocitos. Las alteraciones de la membrana plasmática y las proteínas secretadas facilitan la eliminación inmediata de las células muertas antes de que sufran daño en la membrana y liberen el contenido (lo que podría inducir inflamación). Se ha demostrado la participación de numerosos receptores de los macrófagos en la unión y atrapamiento de las células apoptósicas. La fagocitosis de las células apoptósicas es tan eficiente que las células muertas desaparecen sin dejar rastro y prácticamente no existe inflamación.

MORFOLOGÍA

En los cortes teñidos con H-E, los núcleos de las células apoptósicas muestran diversos estadios de condensación y agregación de la cromatina y, en último término, cariorrexis (fig. 2.13); a nivel molecular esto se traduce en la fragmentación del ADN en fragmentos del tamaño de un nucleosoma. Las células se retraen con rapidez, forman yemas citoplásmicas y se fragmentan en cuerpos apoptósicos que están constituidos por restos de citosol y orgánulos rodeados de membrana (v. fig. 2.11). Como estos fragmentos se extruyen con rapidez y fagocitan sin inducir una respuesta inflamatoria, incluso una apoptosis importante puede pasar desapercibida a nivel histológico.

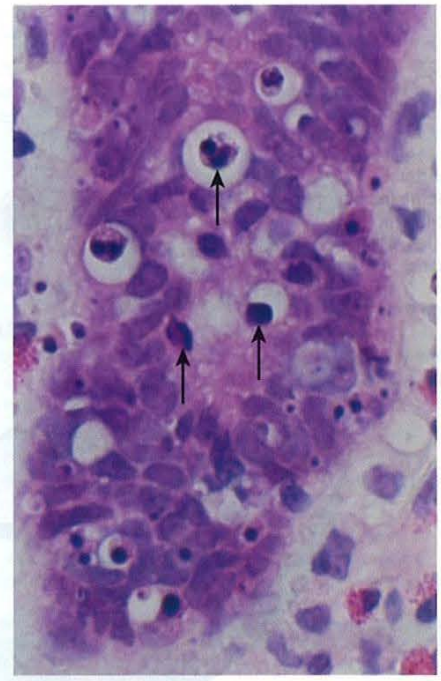


Figura 2.13 Aspecto morfológico de las células apoptósicas. Se muestran células apoptósicas (algunas marcadas con *flechas*) en el epitelio del colon (algunos regímenes de preparación para la colonoscopia pueden producir la apoptosis de las células epiteliales, hecho que explica la presencia de células muertas en esta biopsia). Obsérvense los núcleos fragmentados con cromatina densa y la retracción de los cuerpos celulares, algunos de los cuales están soltando fragmentos. *(Por cortesía del Dr. Sanjay Kakar, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, California.)*

Otras vías de muerte celular

Además de la necrosis y la apoptosis, se han descrito dos patrones adicionales de muerte celular con rasgos poco frecuentes. Aunque todavía se tiene que determinar la importancia de estas vías en la enfermedad, se están realizando muchas investigaciones sobre ellas y se deben conocer los conceptos básicos de las mismas.

- *Necroptosis*. Esta forma de muerte celular se inicia por la ocupación de los receptores de TNF y otros estímulos mal definidos. A diferencia de la vía extrínseca de la apoptosis, que también es distal a los receptores de TNF, en la necroptosis se activan unas cinasas llamadas proteínas de interacción con el receptor (RIP), que inician una serie de acontecimientos que causan la disolución de la célula, igual que sucede en la necrosis. El término necroptosis alude a la existencia de rasgos comunes a la apoptosis y la necrosis. Se cree que algunas infecciones destruyen las células por este mecanismo y se ha planteado que esta vía participa en las lesiones isquémicas y otras situaciones patológicas, sobre todo en aquellas asociadas a reacciones inflamatorias con producción de la citocina TNF. Sin embargo, todavía no se comprende bien cuándo y por qué sucede y su importancia en las enfermedades humanas.
- *Piroptosis*. Esta forma de muerte celular se asocia a la activación de un complejo de proteínas perceptoras de peligro citosólicas llamadas inflamasoma (v. capítulo 5). El resultado neto de la activación del inflamasoma es la activación de las caspasas, algunas de las cuales inducen la producción de citocinas que provocan inflamación, que con frecuencia se manifiesta como fiebre, mientras que otras activan la apoptosis. Por tanto, coexiste inflamación y apoptosis. El nombre piroptosis deriva de la asociación de fiebre con apoptosis (del griego, *pyro* = fuego). Se cree que este es uno de los mecanismos mediante los cuales algunos microbios matan a las células infectadas. Se desconoce su papel en otras situaciones patológicas.

Autofagia

La autofagia («autoingesta») alude a la digestión por los lisosomas de los propios componentes celulares. Es un mecanismo de supervivencia en épocas de falta de nutrientes, para que la célula en ayunas consiga sobrevivir ingiriendo su propio contenido y reciclándolo para aportar nutrientes y energía. En este proceso, los orgánulos intracelulares y porciones del citosol se secuestran dentro de una vacuola autofágica derivada del RE, cuya formación se inicia gracias a proteínas citosólicas que perciben la falta de nutrientes (fig. 2.14). La vacuola se fusiona con los lisosomas para formar un autofagolisosoma, en el que las enzimas lisosómicas digieren los componentes celulares. En algunos casos, la autofagia se asocia a la atrofia de los tejidos (se comenta más adelante) y puede representar una adaptación que ayuda a la célula a sobrevivir en tiempos de penuria. Sin embargo, cuando la célula en ayunas no consigue adaptarse más devorando su propio contenido, la autofagia puede culminar en la muerte por apoptosis.

Se produce una autofagia extensa en las lesiones isquémicas y algunas formas de miopatías. Los polimorfismos de un gen involucrado en la autofagia se han relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal, pero se desconoce el vínculo mecánico entre la autofagia y la inflamación intestinal. En el capítulo 6 se analiza la participación de la autofagia en el cáncer. Por tanto, una vía de supervivencia celular a la que antes se daba poca importancia podría tener múltiples funciones en la enfermedad humana.

booksmedicos.org

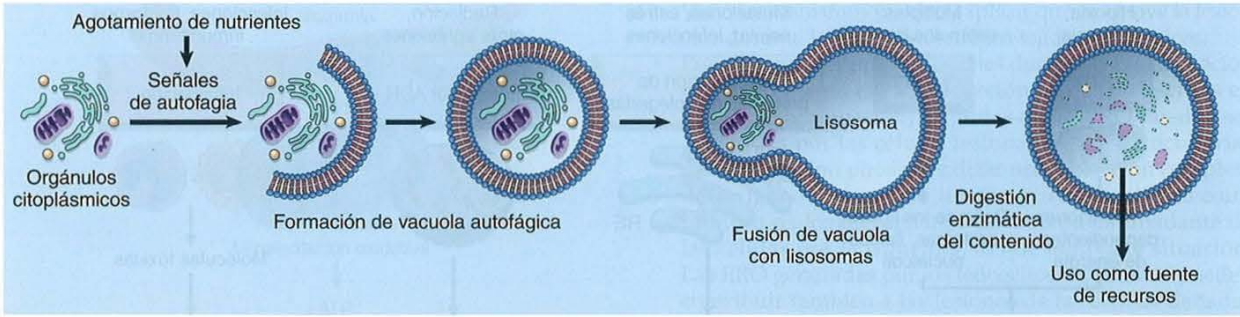


Figura 2.14 Autofagia. El estrés celular, como el asociado a la falta de nutrientes, activa los genes de la autofagia, que inician la formación de vesículas rodeadas de membrana en las que se secuestran los orgánulos celulares. Estas vesículas se fusionan con los lisosomas, en los que se digieren los orgánulos, y los productos se emplean para aportar nutrientes a la célula. Este mismo proceso puede activar la apoptosis por mecanismos no bien definidos.

RESUMEN

PATRONES DE LESIÓN Y MUERTE CELULARES

- Lesión celular reversible: tumefacción celular, cambio graso, formación de vesículas en la membrana y pérdida de las microvellosidades, tumefacción mitocondrial, dilatación del RE, eosinofilia (por reducción del ARN citoplásmico).
- Necrosis: muerte celular accidental que se manifiesta con un aumento de la eosinofilia citoplásmica; retracción, fragmentación y disolución del núcleo; rotura de la membrana plasmática y las membranas de los orgánulos; abundantes figuras de mielina; fuga y digestión enzimática del contenido celular.
- Tipos morfológicos de necrosis tisular: en condiciones distintas, la necrosis de los tejidos puede adoptar patrones específicos: coagulativa, licuefactiva, gangrenosa, caseosa, grasa y fibrinoide.
- Apoptosis: mecanismo regulado de muerte celular que sirve para eliminar las células no deseadas y con lesiones irreparables con la menor reacción posible en el huésped, caracterizada por la degradación enzimática de las proteínas y el ADN e iniciada por las caspasas, y por el reconocimiento y la eliminación rápidos de las células muertas por los fagocitos.
- La apoptosis se inicia por dos vías principales:
  - Vía mitocondrial (intrínseca) activada por la pérdida de las señales de supervivencia, las lesiones del ADN y la acumulación de proteínas mal plegadas (estrés del RE); asociada a la fuga de proteínas proapoptósicas de la membrana mitocondrial hacia el citoplasma, donde activan las caspasas; inhibida por los miembros antiapoptósicos de la familia Bcl, que son inducidos por señales de supervivencia, incluidos los factores de crecimiento.
  - La vía del receptor de muerte (extrínseca) es responsable de la eliminación de los linfocitos autorreactivos y de la lesión por los LTC; se inicia cuando se unen los receptores de muerte (miembros de la familia del receptor de TNF) por los ligandos en las células adyacentes.
- Dos vías menos frecuentes de muerte celular son la necroptosis (que como su propio nombre indica incluye rasgos tanto de necrosis como de apoptosis y se regula por unas vías de transmisión de señales concretas) y la piroptosis, que puede causar la liberación de citocinas proinflamatorias e iniciar la apoptosis.
- La autofagia es una adaptación de la falta de nutrientes en la cual las células digieren sus propios orgánulos y los reciclan para aportar energía y sustratos. Si el estrés es demasiado grave como para afrontarlo con esta vía, conducirá a la muerte celular por apoptosis.

MECANISMOS DE LA LESIÓN Y LA MUERTE CELULARES

Antes de comentar los mecanismos individuales de la lesión y la muerte celular, se deberían recordar algunos principios generales.

- **La respuesta celular ante un estímulo lesivo depende del tipo de lesión, su duración y gravedad.** Por tanto, una dosis baja de una toxina o una isquemia de corta duración pueden causar una lesión celular reversible, mientras que dosis más altas o isquemias más prolongadas pueden conducir a una lesión irreversible y la muerte celular.
- **Las consecuencias de un estímulo lesivo dependen también del tipo, el estado, la adaptabilidad y la composición genética de la célula lesionada.** La misma lesión puede tener consecuencias totalmente distintas según el tipo celular. Por ejemplo, el músculo estriado esquelético de la pierna tolera una isquemia completa durante 2-3 h sin sufrir lesiones irreversibles, pero el cardíaco muere tras solo 20-30 min de isquemia. La situación nutricional (u hormonal) también puede tener importancia; como cabe esperar, un hepatocito lleno de glucógeno sobrevive mejor a la isquemia que otro que acaba de terminar su última molécula de glucosa. La diversidad determinada genéticamente de las vías metabólicas puede contribuir a las diferencias en las respuestas a los estímulos lesivos. Por ejemplo, cuando se exponen a la misma dosis de una toxina, los pacientes que heredan variantes distintas de los genes que codifican el citocromo P-450 pueden catabolizarla a velocidades diferentes, lo que determina consecuencias variables. Se están realizando grandes esfuerzos por comprender la implicación de los polimorfismos genéticos en la respuesta frente a los fármacos y las toxinas, un campo de investigación llamado farmacogenómica. De hecho, las variaciones genéticas condicionan la susceptibilidad a muchas enfermedades complejas y también la respuesta frente a diversos agentes terapéuticos. Usar la constitución genética de un paciente determinado para orientar el tratamiento es un ejemplo de «medicina de precisión».
- **La lesión celular se suele deber a alteraciones funcionales o bioquímicas en uno o una serie limitada de componentes celulares esenciales** (fig. 2.15). Como se comenta de forma detallada más adelante, distintas agresiones externas y perturbaciones endógenas afectan típicamente distintos orgánulos y vías bioquímicas celulares. Por ejemplo, la falta de oxígeno y nutrientes (como sucede en la hipoxia o la isquemia) altera de forma principal las funciones celulares dependientes de energía, lo que produce necrosis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

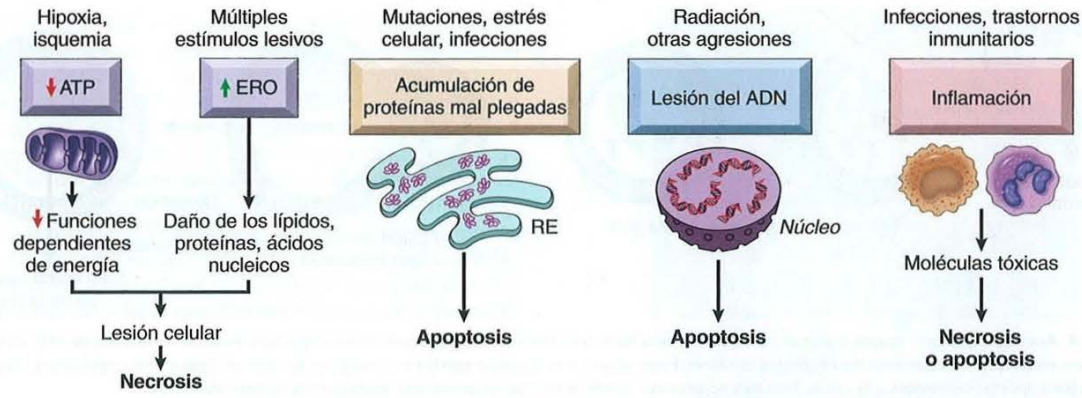


Figura 2.15 Principales mecanismos bioquímicos y localización de las lesiones en el daño celular. Obsérvese que las causas y los mecanismos de la muerte celular por necrosis y apoptosis se muestran de forma independiente, aunque se pueden solapar; por ejemplo, ambos mecanismos participan en la muerte celular por isquemia, estrés oxidativo o radiación. *ATP,* trifosfato de adenosina; *ERO,* especies reactivas del oxígeno.

mientras que las lesiones de las proteínas y el ADN activan la apoptosis. Sin embargo, se debe recordar que el mismo agente nocivo puede activar múltiples vías bioquímicas solapadas. Por eso no causa sorpresa que haya resultado difícil prevenir las lesiones celulares antagonizando una vía aislada.

Como se comentó al comienzo de este capítulo y se ha mencionado durante todo él, existen numerosas y diversas causas de lesión y muerte celular. También existen muchas vías bioquímicas que pueden iniciar la secuencia de acontecimientos que conducen a la lesión celular y terminan en la muerte de la célula. Se sabe que algunas de estas vías juegan un papel importante en la enfermedad humana. En la siguiente sección se comentan los mecanismos de lesión celular, sus vías y causas fundamentales y se analizan las principales alteraciones bioquímicas en cada una. Para simplificar y hacer más clara esta discusión, se resaltan los mecanismos propios de cada vía, aunque es importante recordar que cualquier estímulo iniciador puede activar uno o más de estos mecanismos y varios de ellos pueden estar activos de forma simultánea.

Hipoxia e isquemia

La deficiencia de oxígeno produce el fracaso de muchas vías metabólicas dependientes de energía y culmina en la muerte celular por necrosis. La mayor parte del ATP celular se produce a partir de la adenosina difosfato (ADP) mediante fosforilación oxidativa durante la reducción del oxígeno en la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias. El fosfato rico en energía en forma de ATP hace falta para el transporte de la membrana, la síntesis de proteínas, la lipogenia y las reacciones de desacetilación-reacetilación necesarias para el recambio de los fosfolípidos. Se estima que, en total, las células de un organismo humano sano queman 50-75 kg de ATP diarios. Por eso, no resulta sorprendente que unas células sin suministro de oxígeno tengan riesgo de sufrir el fracaso catastrófico de muchas de sus funciones esenciales. La falta de oxígeno es una de las causas más frecuentes de lesión celular y necrosis en medicina clínica.

Las células sometidas al estrés de la hipoxia que no mueren de forma inmediata activan mecanismos de compensación, inducidos por factores de transcripción de la familia del factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1). El HIF-1 estimula la síntesis de varias proteínas que ayudan a las células a sobrevivir en un entorno con escaso oxígeno. Algunas de estas proteínas, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), estimulan el crecimiento de nuevos vasos y tratan así de aumentar el flujo de sangre y el aporte de oxígeno. Otras proteínas inducidas por HIF-1 determinan cambios adaptativos en el metabolismo celular porque estimulan la captación de glucosa y la glucólisis y amortiguan la fosforilación oxidativa mitocondrial. La glucólisis anaerobia puede generar ATP en ausencia de oxígeno usando la glucosa obtenida de la circulación o de la hidrólisis del glucógeno intracelular. Es comprensible que los tejidos normales con una mayor capacidad glucolítica por la presencia de glucógeno (p. ej., el hígado y el músculo estriado) tengan más probabilidad de sobrevivir a la hipoxia y a la falta de fosforilación oxidativa que aquellos tejidos con una reserva de glucosa limitada (p. ej., el encéfalo). Aunque parezca contrario a la lógica, las células normales y neoplásicas de crecimiento rápido dependen de la glucólisis aerobia para generar gran parte de su energía, fenómeno conocido como efecto Warburg. El motivo es que, aunque la glucólisis produce menos ATP por cada molécula de glucosa quemada que la fosforilación oxidativa, los metabolitos generados mediante glucólisis y el ciclo de los TCA sirven como precursores para la síntesis de los elementos celulares (p. ej., proteínas, lípidos y ácidos nucleicos) necesarios para el crecimiento y la división celular. Es frecuente encontrar alteraciones en el metabolismo celular de las células neoplásicas, por lo que se comenta en detalle en el capítulo 6.

La hipoxia y la isquemia persistentes o graves acaban produciendo un fracaso en la producción de ATP, con agotamiento del mismo en las células. Esta pérdida de la reserva fundamental de energía afecta de forma negativa a muchos sistemas celulares (fig. 2.16).

- *Reducción de la actividad de las bombas de sodio dependientes de ATP de la membrana celular,* que se traduce en la acumulación intracelular de sodio y la salida de potasio. El incremento neto de solutos se asocia a un incremento isoosmótico de agua, que explica la *tumefacción celular* y la dilatación del RE.
- El *aumento de la glucólisis anaerobia* compensador provoca la acumulación de ácido láctico, con reducción del pH intracelular y disminución de la actividad de muchas enzimas celulares.
- El agotamiento prolongado o progresivo del ATP provoca una *alteración estructural del aparato de síntesis de proteínas,* que se traduce en un desprendimiento de los ribosomas

booksmedicos.org

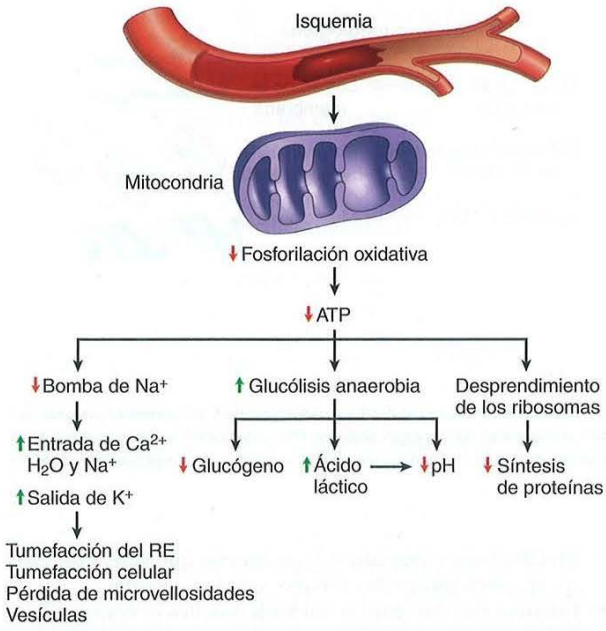


Figura 2.16 Consecuencias funcionales y morfológicas de la hipoxia y la isquemia. *RE*, retículo endoplásmico.

del RE rugoso (RER) y la disociación de los polisomas en monosomas, con la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.

- También se ha sugerido que la hipoxia aumenta *per se* la acumulación de ERO. Se discute si esta afirmación es cierta, pero existen muchas evidencias de que la hipoxia predispone a las células a las lesiones mediadas por las ERO cuando se recupera el flujo (y el aporte de oxígeno), fenómeno que se llama lesiones por reperfusión (descrito a continuación).
- Por último, se produce una *lesión irreversible de las membranas mitocondriales y lisosómicas* y la célula sufre necrosis. La lesión de la membrana es un acontecimiento tardío dentro de las lesiones celulares causadas por diversos mecanismos y se comenta más tarde. Aunque la necrosis es la principal forma de muerte celular causada por la hipoxia, también se cree que participa la apoptosis por vía mitocondrial.

Las consecuencias funcionales de la hipoxia y la isquemia dependen de la gravedad y la duración de la deficiencia. Por ejemplo, el músculo cardíaco deja de contraerse a los 60 s de oclusión coronaria. Si persiste la hipoxia, el progresivo agotamiento del ATP acentuará el daño y se producirá la secuencia de cambios que se muestran en la figura 2.3 y se comentan a continuación.

Lesión por isquemia-reperfusión

En determinadas circunstancias, la recuperación del flujo de sangre hacia un tejido isquémico, pero viable, determina de forma paradójica un agravamiento de las lesiones celulares. Este efecto es contrario al que cabría esperar al recuperar el flujo, dado que esto debería normalmente permitir la recuperación de las células con lesiones reversibles. Esta «lesión por isquemia-reperfusión» es un proceso importante a nivel clínico, que puede contribuir de forma significativa a la lesión tisular, sobre todo tras una isquemia del miocardio o cerebral.

Varios mecanismos pueden explicar que se agrave la lesión celular durante la reperfusión de los tejidos isquémicos:

- Pueden aparecer nuevas lesiones durante la reoxigenación por un aumento en la producción de ERO (descritas en detalle a continuación). Algunas de las ERO pueden ser generadas por las células lesionadas con mitocondrias dañadas que no pueden realizar una reducción completa del oxígeno y al mismo tiempo puede existir un compromiso de los mecanismos de defensa antioxidante de las células por la isquemia, lo que agrava la situación. Las ERO generadas por los leucocitos infiltrantes pueden contribuir también a las lesiones de las células dañadas vulnerables.
- La inflamación causada por la lesión isquémica puede aumentar con la reperfusión porque fomenta el aflujo de leucocitos y proteínas plasmáticas. Los productos de los leucocitos activados pueden provocar lesiones tisulares adicionales (v. capítulo 3). La activación del sistema del complemento puede contribuir a la lesión por isquemia-reperfusión. Las proteínas del complemento se pueden unir a los tejidos lesionados o a los anticuerpos depositados en estos y la consiguiente activación del complemento genera productos intermedios que agravan la lesión celular y la inflamación.

Estrés oxidativo

Estrés oxidativo alude a las alteraciones celulares inducidas por las ERO, que pertenecen a un grupo de moléculas denominadas radicales libres. La lesión mediada por radicales libres se encuentra en muchas circunstancias, como las lesiones por sustancias químicas y radiación, la hipoxia, el envejecimiento celular, las lesiones tisulares por células inflamatorias y los daños por isquemia-reperfusión. En todos estos casos, la muerte celular puede producirse por necrosis, apoptosis o el mecanismo mixto de la necroptosis.

Los radicales libres son sustancias químicas con un electrón impar solitario en una órbita externa. Estos estados químicos son extremadamente inestables y los radicales libres reaccionan con rapidez con moléculas orgánicas e inorgánicas: cuando se generan dentro de las células, atacan con avidez a los ácidos nucleicos y a diversas proteínas y lípidos celulares. Además, los radicales libres inician reacciones en las que las propias moléculas que reaccionan con los radicales libres se convierten a su vez en otros tipos de estos, propagando de este modo una cadena de lesiones.

Formación y eliminación de especies reactivas del oxígeno

La acumulación de las ERO depende de la velocidad de producción y eliminación (fig. 2.17). Las ERO se producen a través de dos vías principales.

- **Las ERO se producen en pequeñas cantidades en todas las células durante las reacciones de reducción-oxidación (redox)** que ocurren durante la respiración mitocondrial y la formación de energía. En este proceso, el oxígeno molecular se reduce en la mitocondria para generar agua mediante la adición secuencial de cuatro electrones. Sin embargo, esta reacción es imperfecta y se generan pequeñas cantidades de productos intermedios muy reactivos, pero de corta duración, cuando el oxígeno solo se reduce de forma parcial. Estos productos intermedios incluyen el superóxido (O_2^-), que se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de forma espontánea y por acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD). El H_2O_2 es más estable que el O_2^- y puede atravesar las membranas biológicas. En presencia de metales, como Fe^{2+}, el H_2O_2 se convierte en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

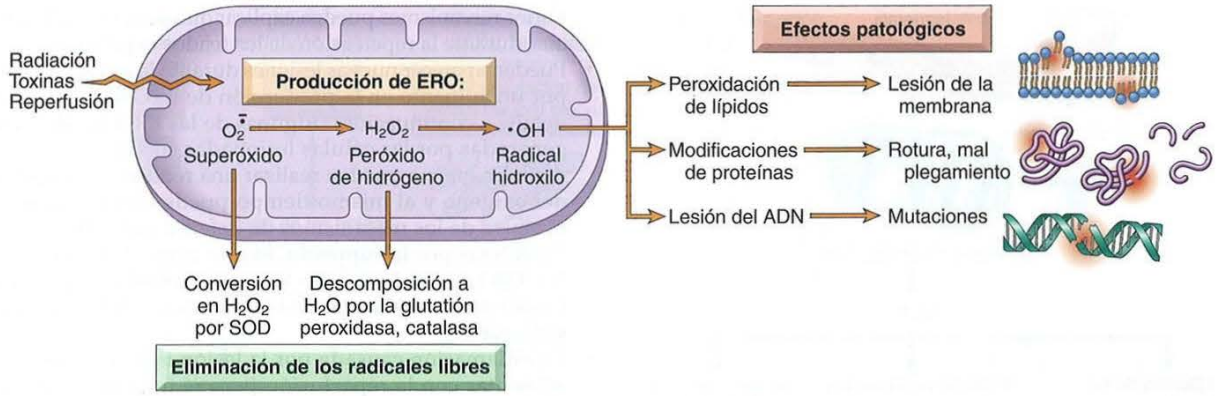


Figura 2.17 Formación, eliminación y función de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en la lesión celular. La producción de ERO aumenta por muchos estímulos lesivos. Estos radicales libres se eliminan por degeneración espontánea y por sistemas enzimáticos especializados. Una producción excesiva o eliminación inadecuada provoca la acumulación de radicales libres en las células, que pueden provocar daños en los lípidos (mediante peroxidación), las proteínas y el ADN, con la consiguiente lesión celular. *SOD*, superóxido dismutasa.

el radical hidroxilo •OH altamente reactivo mediante la reacción de Fenton. La tabla 2.3 resume las propiedades y los efectos patológicos de las principales ERO.

- **Las ERO se producen en los leucocitos fagocíticos, sobre todo neutrófilos y macrófagos,** como herramienta para destruir los microbios ingeridos y otras sustancias durante la inflamación y la defensa del huésped (v. capítulo 3). Las ERO se generan en los fagosomas y fagolisosomas de los leucocitos gracias a un proceso parecido a la respiración mitocondrial y que se llama *explosión respiratoria* (o explosión oxidativa). En este proceso una enzima de la membrana del fagosoma cataliza la producción de superóxido, que se convierte en H_2O_2. Este a su vez se convierte en un compuesto muy reactivo, el hipoclorito (componente fundamental de la lejía doméstica), por la enzima peroxidasa, que está presente en los leucocitos. En el capítulo 3, se comenta el papel de las ERO en la inflamación.
- El óxido nítrico (NO) es otro radical libre reactivo producido en los macrófagos y otros leucocitos. Puede reaccionar con O_2^- para generar un compuesto muy reactivo, el peroxinitrito, que también participa en las lesiones celulares.

La formación de radicales libres aumenta en varias circunstancias:

- Absorción de energía radiante (p. ej., luz ultravioleta [UV], rayos X). La radiación ionizante puede hidrolizar el agua en radicales libres hidroxilo (•OH) e hidrógeno (H•).
- Metabolismo enzimático de sustancias químicas exógenas (p. ej., tetracloruro de carbono; v. más adelante).
- Inflamación, durante la cual los leucocitos generan radicales libres (v. capítulo 3).
- Reperfusión de los tejidos isquémicos, ya comentada antes.

Las células han desarrollado mecanismos para eliminar los radicales libres y conseguir reducir así sus efectos lesivos. Los radicales libres son inestables y se desintegran de forma espontánea. Sin embargo, existen también sistemas enzimáticos y no enzimáticos, que en ocasiones se llaman barredores de radicales libres, que permiten inactivarlos (v. fig. 2.17).

- La velocidad de degradación del superóxido aumenta de forma significativa por acción de la superóxido dismutasa (SOD).
- Las glutatión (GSH) peroxidasas son una familia de enzimas cuya principal función es proteger a las células del daño oxidativo. El miembro más abundante de esta familia, la GSH peroxidasa 1, aparece en el citoplasma de todas las células y cataliza la degradación de H_2O_2 mediante la reacción $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS\text{-}SG + 2H_2O$. El cociente entre GSH oxidado y reducido refleja la actividad de esta enzima y la capacidad de las células de catabolizar los radicales libres.
- La catalasa, presente en los peroxisomas, cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$). Se trata de una de las enzimas más activas conocidas y puede degradar millones de moléculas de H_2O_2 por segundo.

Tabla 2.3 Principales radicales libres implicados en las lesiones celulares

Radical libre	Mecanismos de producción	Mecanismos de eliminación	Efectos patológicos
Superóxido ($O_2^{\cdot-}$)	Reducción incompleta de O_2 durante la fosforilación oxidativa mitocondrial; por la fagocito oxidasa en los leucocitos	Conversión en H_2O_2 y O_2 por la superóxido dismutasa	Efectos lesivos directos sobre los lípidos (peroxidación), las proteínas y el ADN
Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)	Sobre todo a partir del superóxido por acción de la superóxido dismutasa	Conversión en H_2O_2 y O_2 por la catalasa, glutatión peroxidasa	Puede convertirse en •OH y OCl^-, que destruye microbios y células
Radical hidroxilo (•OH)	Producido a partir de H_2O, H_2O_2 y O_2^- mediante distintas reacciones químicas	Conversión en H_2O_2 por la glutatión peroxidasa	Efectos lesivos directos sobre los lípidos, las proteínas y el ADN
Peroxinitrito (ONOO•)	Interacción de O_2^- y NO mediada por la NO sintasa	Conversión en nitrito por las enzimas de las mitocondrias y el citosol	Efectos lesivos directos sobre los lípidos, las proteínas y el ADN

booksmedicos.org

- Los antioxidantes endógenos o exógenos (p. ej., vitaminas E, A y C y β-caroteno) pueden bloquear la formación de radicales libres o eliminarlos tras su formación.

Lesión celular causada por las especies reactivas del oxígeno

Las ERO producen lesiones celulares porque dañan múltiples componentes de la célula (v. fig. 2.17):

- *Peroxidación lipídica de las membranas.* Los dobles enlaces en los lípidos poliinsaturados de la membrana son susceptibles de sufrir un ataque por los radicales libres derivados del oxígeno. Las interacciones entre los lípidos y los radicales generan peróxidos, que a su vez son inestables y reactivos, lo que da lugar a una reacción en cadena autocatalítica. Las lesiones de las membranas plasmáticas y también mitocondriales y lisosómicas pueden tener efectos devastadores, como se comentó antes en relación con la isquemia y la hipoxia.
- *Formación de enlaces cruzados y otros cambios en las proteínas.* Los radicales libres fomentan la formación de enlaces cruzados mediados por sulfhidrilo en las proteínas, lo que determina una mayor degradación y la pérdida de actividad enzimática. Los radicales libres también pueden causar directamente la fragmentación de los polipéptidos. Las proteínas lesionadas pueden no plegarse bien y esto genera la reacción de respuesta frente a las proteínas no plegadas, que se comenta a continuación.
- *Daño del ADN.* Las reacciones entre los radicales libres y los residuos de timina en el ADN nuclear y mitocondrial producen roturas en una sola hebra. Esta lesión del ADN se ha vinculado con la muerte celular por apoptosis, el envejecimiento y la malignización de las células.
- Además de la implicación de las ERO en la lesión celular y la destrucción de los microbios, unas concentraciones bajas de ERO participan en múltiples vías de transmisión de señales dentro de las células y muchas reacciones fisiológicas. Por tanto, estas moléculas se producen en condiciones normales, pero para evitar sus efectos lesivos las concentraciones intracelulares están reguladas de forma muy estrecha en las células sanas.

Lesión celular causada por toxinas

Las toxinas, incluidas las sustancias químicas ambientales y las producidas por los patógenos infecciosos, inducen un daño celular que culmina en la muerte de la célula por necrosis. Distintos tipos de toxinas producen lesiones celulares mediante dos mecanismos generales:

- *Toxinas de acción directa.* Algunas toxinas actúan de forma directa combinándose con un componente molecular u orgánulo celular crítico. Por ejemplo, en la intoxicación por cloruro de mercurio (como sucede tras la ingesta de marisco contaminado) (v. capítulo 8), el mercurio se une a los grupos sulfhidrilo de las distintas proteínas de la membrana celular e inhibe el transporte dependiente del ATP y aumenta la permeabilidad de la membrana. Muchos fármacos quimioterápicos usados en oncología también inducen las lesiones celulares por un efecto citotóxico directo. Dentro de este grupo se incluyen también toxinas elaboradas por los microorganismos (descritas en el capítulo 9), que con frecuencia producen las lesiones antagonizando moléculas de la célula huésped necesarias para funciones esenciales, como la síntesis de proteínas o el transporte iónico.
- *Toxinas latentes.* Muchas sustancias químicas tóxicas no tienen actividad intrínseca, sino que se deben convertir en primer lugar en metabolitos reactivos, que son los que actúan sobre las células diana. Es evidente que estas toxinas solo afectan a las células en las cuales se activan. Esta activación la suele realizar el citocromo P-450 en el RE liso del hígado y otros órganos. Aunque los metabolitos pueden producir lesiones en las membranas y daño celular directo mediante la unión covalente directa con las proteínas y los lípidos, el mecanismo más importante de lesión celular es la producción de radicales libres. El *tetracloruro de carbono* (CCl_4), que antes se empleaba de forma generalizada en la industria de la lavandería, aunque actualmente está prohibido, y el analgésico *paracetamol* se incluyen dentro de esta categoría. El efecto del CCl_4 sigue siendo formativo como ejemplo de lesión por sustancias químicas. Se convierte en un radical libre tóxico, principalmente en el hígado, y este radical libre es el responsable de la lesión celular, principalmente por peroxidación de los fosfolípidos de la membrana. Menos de 30 min después de la exposición a CCl_4 se produce un daño suficiente en las membranas del RE de los hepatocitos como para que se reduzca la síntesis de enzimas y proteínas plasmáticas; en 2 h se observa tumefacción del RE liso y disociación de los ribosomas del RER. También se reduce la síntesis de las apoproteínas que forman complejos con los triglicéridos y facilitan su secreción; este defecto provoca que se acumulen lípidos en los hepatocitos y otras células y aparezca el «hígado graso» de la intoxicación por CCl_4. Posteriormente, se produce daño mitocondrial y el consiguiente descenso de las reservas de ATP causa una alteración del transporte de iones con un edema celular progresivo; las membranas plasmáticas se dañan todavía más por los aldehídos grasos producidos mediante la peroxidación lipídica en el RE, y el resultado final puede ser la muerte celular.

Estrés del retículo endoplásmico

La acumulación de proteínas mal plegadas en una célula puede causar estrés sobre otras vías compensadoras del RE y producir la muerte por apoptosis. Durante la síntesis de proteínas normales, las chaperonas del RE controlan que el plegamiento de las proteínas recién sintetizadas se produzca bien y los polipéptidos mal plegados se unen a ubicuitinas y se orientan hacia la proteólisis. Si se acumularan proteínas no plegadas o mal plegadas en el RE, en primer lugar inducirían una respuesta celular protectora, que se llama *respuesta de las proteínas no plegadas* (fig. 2.18). Esta respuesta adaptativa activa vías de transmisión de señales que aumentan la producción de chaperonas y disminuyen la traducción de proteínas, reduciendo de este modo las concentraciones de proteínas mal plegadas en la célula. Cuando se acumulan grandes cantidades de proteínas mal plegadas y la célula no consigue manejarlas mediante la respuesta adaptativa, las señales que se generan provocan la activación de sensores proapoptósicos de la familia solo BH3 y también la activación directa de las caspasas, que conducen a la apoptosis a través de la vía mitocondrial (intrínseca).

La acumulación intracelular de proteínas mal plegadas puede deberse a alteraciones que aumentan su producción o reducen la capacidad de eliminarlas. Entre las causas de las mismas se encuentran mutaciones génicas que determinan la producción de proteínas que no se pueden plegar bien; el envejecimiento, que se asocia a una menor capacidad de corregir este mal plegamiento; infecciones, sobre todo víricas, en las que dentro de las células se sintetizan grandes cantidades de proteínas microbianas, que superan la cantidad que la célula puede controlar; aumento de demanda de proteínas secretoras, como la insulina en situaciones de resistencia a la misma; y cambios en el pH intracelular y el estado redox. Se cree que el mal plegamiento de las proteínas es la principal alteración en varias enfermedades neurodegenerativas (v. capítulo 23). La falta de oxígeno y glucosa, como sucede en la isquemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

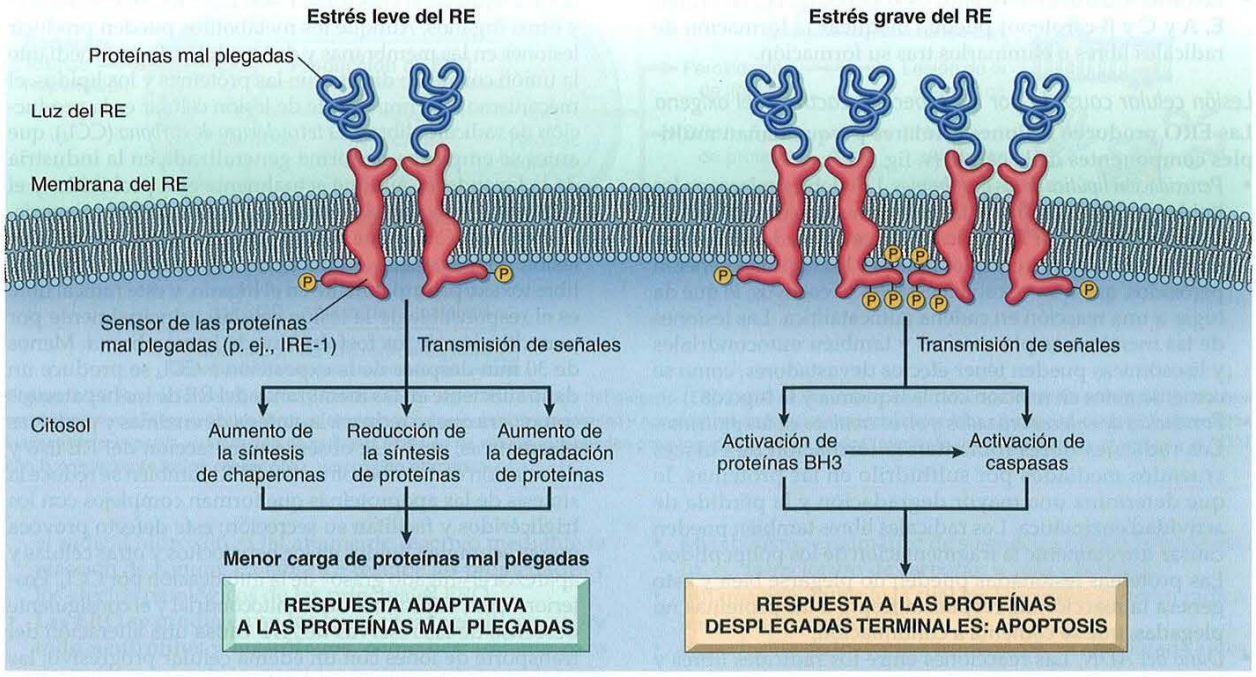


Figura 2.18 Respuesta a las proteínas no plegadas y estrés del retículo endoplásmico (RE). La presencia de proteínas mal plegadas en el RE es detectada por sensores en la membrana del RE, como la cinasa IRE-1, que forma oligómeros que se activan por fosforilación. Esto activa una respuesta adaptativa frente a las proteínas desplegadas, que puede proteger a la célula del efecto pernicioso de las proteínas mal plegadas. Cuando la cantidad de proteínas mal plegadas es demasiado grande para corregirla, la activación excesiva de los sensores del RE activa la vía mitocondrial de la apoptosis y la célula muere por las lesiones irreparables; esto también se denomina respuesta terminal a las proteínas no plegadas.

y la hipoxia, puede aumentar también la carga de proteínas mal plegadas.

Un mal plegamiento de las proteínas en el seno de las células puede producir enfermedad porque genera una deficiencia de una proteína esencial o mediante la inducción de la apoptosis (tabla 2.4).

- Las proteínas mal plegadas suelen perder su actividad y se degradan con rapidez, situaciones ambas que pueden contribuir a la pérdida de función. Cuando esta función es esencial, aparecerá una lesión celular. Una enfermedad importante en la que se observa ese mecanismo es la fibrosis quística, causada por mutaciones hereditarias en una proteína de transporte de la membrana, que impiden su plegamiento normal.
- La muerte celular como consecuencia de un mal plegamiento de las proteínas es una característica conocida de una serie de enfermedades, incluidos algunos procesos neurodegenerativos, como las enfermedades de Alzheimer,

Tabla 2.4 Enfermedades causadas por proteínas mal plegadas[a]

Enfermedad	Proteína afectada	Patogenia
Enfermedades causadas por proteínas mutantes que se degradan, con la consiguiente deficiencia		
Fibrosis quística	CFTR	La pérdida de CFTR provoca alteraciones en el transporte del cloruro y la muerte de las células afectadas
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	La pérdida del receptor de LDL provoca hipercolesterolemia
Enfermedad de Tay-Sachs	Subunidad β de la hexosaminidasa	La falta de enzimas lisosómicas produce depósito de gangliósidos GM2 en las neuronas
Enfermedades causadas por proteínas mal plegadas que determinan una pérdida de células inducida por estrés del RE		
Retinitis pigmentaria	Rodopsina	Un plegamiento anómalo de la rodopsina causa la pérdida de fotorreceptores y la muerte celular, con la consiguiente ceguera
Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	Priones	El plegamiento anómalo de PrPsc provoca la muerte de las neuronas
Enfermedad de Alzheimer	Péptido A_β	El plegamiento anómalo del péptido A_β provoca su agregación en las neuronas y la posterior apoptosis
Enfermedades causadas por proteínas mal plegadas que se producen por pérdida celular inducida por estrés del RE y por la deficiencia funcional de la proteína		
Deficiencia de α-1-antitripsina	α-1-antitripsina	El almacenamiento de proteína no funcional en los hepatocitos induce apoptosis; la ausencia de actividad enzimática en los pulmones determina la destrucción del tejido elástico, con aparición de enfisema

[a]Se muestran algunos ejemplos ilustrativos seleccionados de enfermedades en los que se cree que un mal plegamiento de las proteínas es el principal mecanismo de alteración funcional o de daño tisular o celular.
CFTR, regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística; *LDL*, lipoproteína de baja densidad.

booksmedicos.org

Huntington o Parkinson, y también puede estar en el origen de la diabetes de tipo 2 (v. tabla 2.4).

Como se comenta posteriormente en este capítulo, unas proteínas plegadas de forma inadecuada también se pueden depositar en los tejidos extracelulares, como sucede en la amiloidosis.

Daño del ADN

La exposición de las células a la radioterapia o los quimioterápicos, la formación intracelular de ERO y la adquisición de mutaciones pueden inducir daños en el ADN y, cuando son graves, estos inducen la muerte por apoptosis. Las lesiones del ADN son percibidas por unas proteínas centinela intracelulares, que transmiten señales que propician que se acumule p53. p53 detiene en primer lugar el ciclo celular (en fase G_1) para permitir la reparación del ADN antes de su replicación (v. capítulo 6). Sin embargo, cuando las lesiones son demasiado importantes para conseguir repararlas con éxito, p53 activa la apoptosis, principalmente porque estimula las proteínas sensoras solo BH3, que acaban activando Bax y Bak, los miembros proapoptósicos de la familia Bcl-2. Cuando p53 está mutado o falta por completo (como sucede en algunos cánceres), las células con un ADN dañado que deberían sufrir apoptosis sobreviven. En estas células el daño del ADN puede ser consecuencia de mutaciones o reordenamientos del ADN (p. ej., translocaciones) que conducen a una transformación neoplásica (v. capítulo 6).

Inflamación

Una causa frecuente de las lesiones de las células y tejidos es la reacción inflamatoria inducida por los patógenos, las células necróticas y las respuestas inmunitarias desreguladas, como ocurre en las enfermedades inmunitarias y las alergias. En todas esas situaciones, **las células inflamatorias, incluidos los neutrófilos, los macrófagos, los linfocitos y otros leucocitos, secretan productos que destruyen los microbios, pero que también pueden causar lesiones en los tejidos del huésped.** Estas reacciones inmunitarias dañinas se clasifican como hipersensibilidad y sus mecanismos e importancia se analizan en el capítulo 5.

Acontecimientos comunes en las lesiones celulares de diversas causas

En el apartado previo se han analizado los mecanismos de la lesión celular según la causa inicial y se han recordado las principales vías de lesión que se activan en las diversas situaciones fisiopatológicas. Algunas alteraciones caracterizan a la lesión celular independientemente de la causa y por eso aparecen en distintas situaciones patológicas. A continuación se describen dos de estos cambios.

Disfunción mitocondrial

Las mitocondrias pueden considerarse «minifábricas» que producen la energía que permite mantener la vida en forma de ATP. Por eso no debe sorprender que tengan papeles clave en las lesiones y la muerte celular. Las mitocondrias son sensibles a muchos tipos de estímulos lesivos, incluida la hipoxia, las toxinas químicas o la radiación (fig. 2.19). En la necrosis y la apoptosis se producen cambios en las mitocondrias, que pueden generar diversas alteraciones bioquímicas:

- La falta de la fosforilación oxidativa causa un agotamiento progresivo del ATP, que culmina en la necrosis celular, comentada anteriormente.

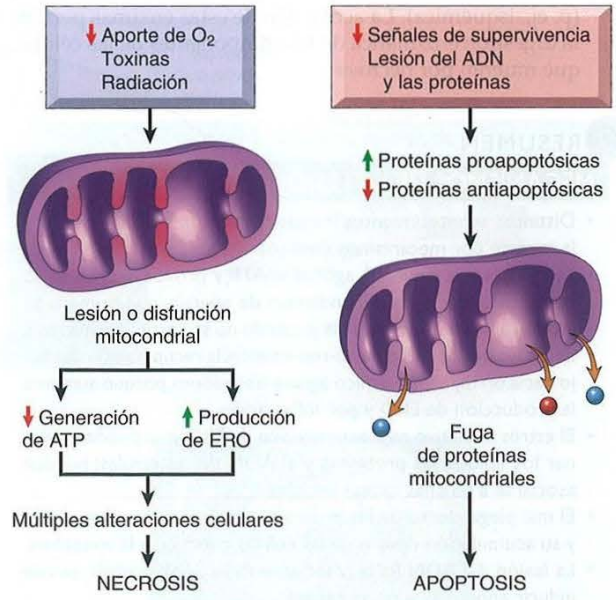


Figura 2.19 Función de las mitocondrias en la lesión y la muerte celulares. Las mitocondrias se afectan por diversos estímulos lesivos y sus alteraciones producen necrosis o apoptosis. Esta vía de la apoptosis se describe en mayor detalle más adelante. *ATP*, trifosfato de adenosina; *ERO*, especies reactivas del oxígeno.

- Una fosforilación oxidativa anormal también provoca que se formen ERO, que tienen muchos efectos perniciosos, como ya se ha descrito.
- Las lesiones mitocondriales se suelen asociar a la formación de un canal de alta conductancia en la membrana mitocondrial, que se llama poro de transición de la permeabilidad mitocondrial. La apertura de este canal permite que se pierda el potencial de membrana de la mitocondria e induce cambios en el pH, lo que compromete todavía más la fosforilación oxidativa.
- Las mitocondrias también contienen proteínas, como el citocromo c, que cuando se liberan hacia el citoplasma informan a la célula de la existencia de una lesión interna, activando una vía de apoptosis, como se comentó anteriormente.

Defectos en la permeabilidad de la membrana

El aumento de la permeabilidad de la membrana que culmina en una lesión franca de la misma es característico de la mayor parte de las lesiones celulares que producen necrosis. La localización más importante de la lesión de la membrana durante la lesión celular es la membrana mitocondrial, la membrana plasmática y las membranas de los lisosomas. Como se comentó antes, el aumento de permeabilidad de las membranas plasmática y lisosómicas no caracteriza a la apoptosis.

- *Daños en la membrana mitocondrial*. Como se comentó antes, las lesiones de las membranas mitocondriales determinan una menor producción de ATP, lo que provoca muchos efectos perniciosos, hasta culminar en necrosis.
- *Lesiones de la membrana plasmática*. La lesión de la membrana plasmática provoca una pérdida del equilibrio osmótico con entrada de líquidos e iones y pérdida del contenido celular. La célula permite también la salida de metabolitos vitales para la regeneración del ATP, lo que contribuye todavía más a agotar las reservas de energía.
- La *lesión de las membranas lisosómicas* provoca una fuga de enzimas hacia el citoplasma y la activación de las hidrolasas ácidas en el pH intracelular ácido de la célula lesionada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(p. ej., isquémica). La activación de estas enzimas permite la digestión enzimática de los componentes de las células, que mueren por necrosis.

RESUMEN

MECANISMOS DE LA LESIÓN CELULAR

- Distintos acontecimientos iniciales producen la lesión celular y la muerte por mecanismos diversos.
- La hipoxia y la isquemia agotan el ATP y provocan un fracaso de muchas funciones dependientes de energía, que primero se asocian a una lesión reversible y, cuando no se corrigen, a necrosis.
- En las lesiones por isquemia-reperfusión, la recuperación del flujo hacia un tejido isquémico agrava las lesiones porque aumenta la producción de ERO y por inflamación.
- El estrés oxidativo es la acumulación de ERO, que pueden lesionar los lípidos, las proteínas y el ADN de las células; pueden asociarse a muchas causas iniciales.
- El mal plegamiento de las proteínas agota proteínas esenciales y su acumulación dentro de las células conduce a la apoptosis.
- La lesión del ADN (p. ej., mediante radiación) también puede inducir apoptosis si no se repara.
- La inflamación se asocia a lesiones celulares por las acciones lesivas de los productos de los leucocitos inflamatorios.

Hemos terminado el apartado sobre la lesión y la muerte celulares. Como se ha comentado, estos procesos son la causa raíz de muchas enfermedades frecuentes. Terminamos este capítulo con una breve consideración de otros tres aspectos: las adaptaciones celulares al estrés; la acumulación intracelular de sustancias y el depósito extracelular de calcio, que se suelen asociar a lesiones celulares; y el envejecimiento.

ADAPTACIONES CELULARES AL ESTRÉS

Las adaptaciones son cambios reversibles en el número, el tamaño, el fenotipo, la actividad metabólica o las funciones de las células en respuesta a cambios ambientales. Las *adaptaciones fisiológicas* suelen representar respuestas de las células a una estimulación normal por hormonas o mediadores químicos endógenos (p. ej., el aumento de tamaño del útero o las mamas inducido por hormonas durante la gestación) o las exigencias causadas por un estrés mecánico (en el caso de los huesos y músculos). Las *adaptaciones patológicas* son respuestas al estrés que permiten a las células modular su estructura y función, evitando de este modo las lesiones, pero a expensas de su función normal, como sucede en la metaplasia escamosa del epitelio bronquial de los fumadores. Las adaptaciones fisiológicas y patológicas adoptan diversas formas, que se analizan a continuación.

Hipertrofia

La hipertrofia es un aumento del tamaño de las células, que conduce a un aumento del tamaño del órgano. Por el contrario, en la hiperplasia (se comenta a continuación) aumenta el número de células. Dicho de otro modo, en la hipertrofia pura no existen células nuevas, sino células más grandes que contienen más proteínas estructurales y orgánulos. La hiperplasia es una respuesta adaptativa de las células con capacidad de replicación, mientras que la hipertrofia ocurre en células con una capacidad limitada de división. La hipertrofia y la hiperplasia pueden coexistir y evidentemente provocan que el órgano sea más grande.

La hipertrofia puede ser fisiológica o patológica y se debe a un aumento de las necesidades funcionales o a la estimulación por un factor de crecimiento o una hormona.

- El aumento de tamaño fisiológico masivo del útero durante la gestación se produce como consecuencia de la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso estimulada por los estrógenos (fig. 2.20). Por el contrario, cuando una célula muscular estriada (cardíaca o esquelética) sufre una sobrecarga de esfuerzo, solo podrá hipertrofiarse porque las células musculares adultas tienen una capacidad de división limitada. Por tanto, el cuidado aspecto físico del más entregado de los culturistas se debe solo a la hipertrofia de cada una de sus fibras musculares esqueléticas.
- Un ejemplo de hipertrofia patológica es el aumento de tamaño del corazón asociado a la hipertensión o la valvulopatía aórtica (fig. 2.21). Las diferencias entre las células

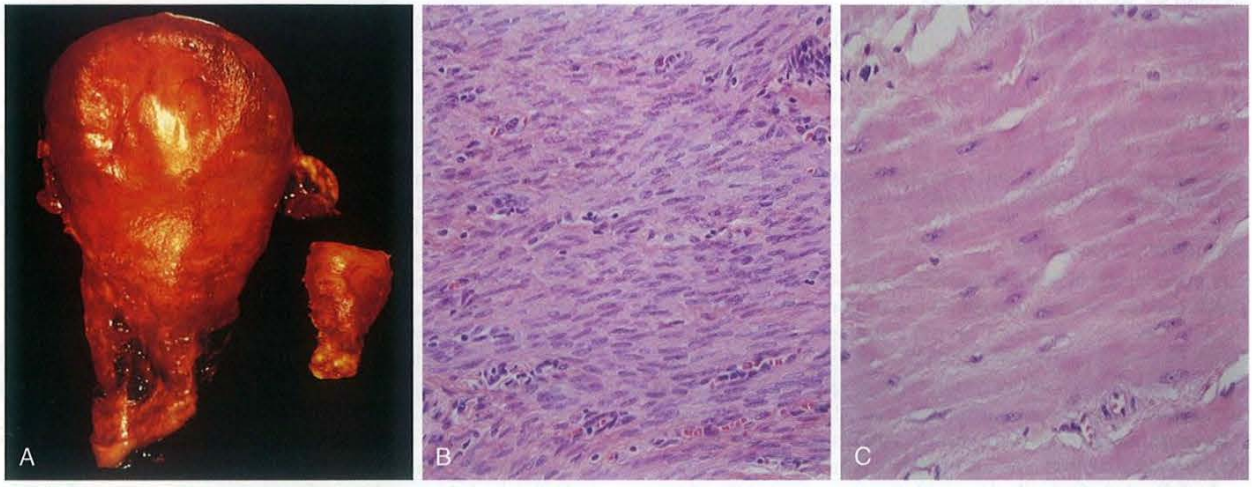


Figura 2.20 Hipertrofia uterina fisiológica durante la gestación. (A) Aspecto macroscópico de un útero normal *(derecha)* y un útero grávido *(izquierda)* extirpado por una hemorragia posparto. (B) Pequeñas células musculares lisas uterinas fusiformes en un útero normal. (C) Células musculares lisas hipertrofiadas y voluminosas de un útero grávido; compárese con B. (*B* y *C*, mismo aumento.)

booksmedicos.org

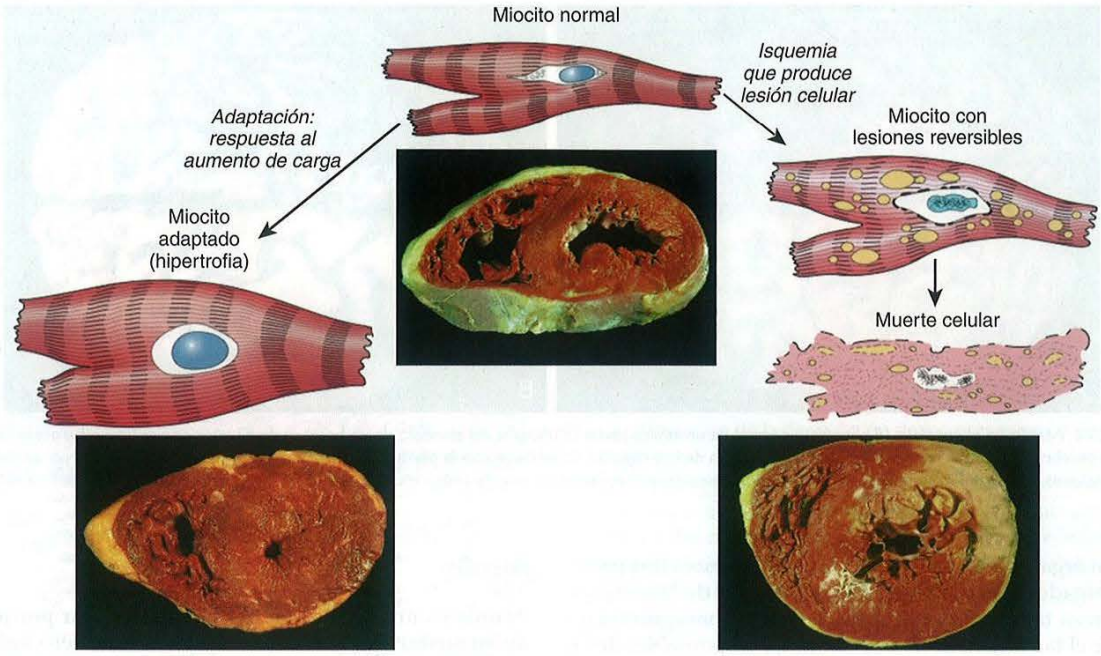


Figura 2.21 Relación entre las células miocárdicas normales, adaptadas, con lesiones reversibles y muertas. La adaptación celular que se muestra en la imagen es una hipertrofia, la causa de lesión reversible es la isquemia y la irreversible corresponde a una necrosis coagulativa de tipo isquémico. En el ejemplo de hipertrofia miocárdica *(imagen inferior izquierda)*, la pared del ventrículo izquierdo mide más de 2 cm (normal, 1-1,5 cm). El miocardio con lesiones reversibles muestra efectos funcionales sin cambios macroscópicos o microscópicos en el estudio con microscopio óptico o cambios reversibles como tumefacción celular y cambio graso *(se muestra en la imagen)*. En la muestra de necrosis *(imagen inferior derecha)*, el área clara transmural del ventrículo izquierdo posterolateral representa un infarto agudo de miocardio. Los tres cortes transversales del miocardio se tiñeron con cloruro de trifeniltetrazolio, un sustrato enzimático que tiñe el miocardio viable de color magenta. La falta de tinción se debe a la pérdida de enzimas tras la muerte celular.

normales, adaptadas y con lesiones irreversibles se ilustran en las respuestas del corazón frente a diversos tipos de estrés. El miocardio que se somete a una sobrecarga de trabajo persistente, como ocurre en la hipertensión o la estenosis valvular, se adapta mediante hipertrofia para generar la mayor fuerza contráctil necesaria. Si, por otro lado, el miocardio tiene una reducción del flujo (isquemia) por una oclusión arterial, las células musculares sufrirán lesiones.

Los mecanismos que regulan la hipertrofia cardíaca implican al menos dos tipos de señales: estímulos mecánicos, como el estiramiento, y mediadores solubles que estimulan el crecimiento celular, como los factores de crecimiento y las hormonas adrenérgicas. Estos estímulos activan las vías de transducción de señales con la consiguiente inducción de una serie de genes, que estimulan la síntesis de muchas proteínas celulares, incluidas factores de crecimiento y proteínas estructurales. La consecuencia es la síntesis de más proteínas y miofilamentos en las células, lo que aumenta la fuerza generada en cada contracción y de este modo se consigue satisfacer las mayores demandas de trabajo. También se puede producir un cambio de las proteínas contráctiles, que pasan de la forma adulta a otra fetal o neonatal. Por ejemplo, durante la hipertrofia muscular, la cadena pesada de la α-miosina se sustituye por la forma fetal β de la misma, que produce una contracción más lenta, pero más económica desde un punto de vista energético.

Una adaptación al estrés como es la hipertrofia puede progresar a una situación de daño funcional significativo si no se alivia el mismo. Independientemente de las causas de la hipertrofia, se llega a un límite superado el cual el aumento de masa muscular no consigue compensar el aumento de la carga. Cuando esto ocurre en el corazón, aparecen varios cambios degenerativos en las fibras del miocardio, entre los cuales destacan la fragmentación y la pérdida de los elementos contráctiles de las miofibrillas. No se comprende bien por qué la hipertrofia progresa a estos cambios regresivos. Puede que la capacidad de la vasculatura de adaptar el flujo, de las mitocondrias de aportar ATP y de la maquinaria sintética de generar proteínas contráctiles u otros elementos del citoesqueleto suficientes para estas fibras aumentadas de tamaño sea limitada. La consecuencia neta de estos cambios degenerativos es la dilatación del ventrículo y, en último término, la insuficiencia cardíaca.

Hiperplasia

La hiperplasia es un aumento del número de células en un órgano como consecuencia del aumento de la proliferación de células diferenciadas o, en algunos casos, de células progenitoras menos diferenciadas. Como se comentó antes, la hiperplasia ocurre cuando el tejido contiene células capaces de replicarse; puede asociarse a hipertrofia y con frecuencia se genera en respuesta a los mismos estímulos que esta.

La hiperplasia puede ser fisiológica o patológica y en ambos casos la proliferación celular es estimulada por factores de crecimiento elaborados por diversos tipos celulares.

- Los dos tipos de hiperplasia fisiológica son: 1) hiperplasia hormonal, cuyo ejemplo es la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina durante la pubertad y la gestación, y 2) hiperplasia compensadora, en la que el tejido residual crece cuando se extirpa o pierde una parte

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

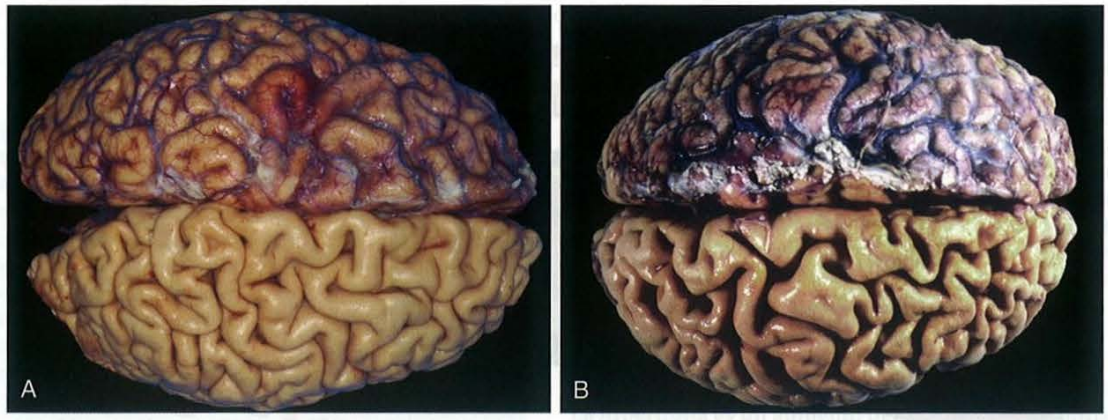


Figura 2.22 Atrofia en el encéfalo. (A) Encéfalo normal de un adulto joven. (B) Atrofia del encéfalo de un hombre de 82 años con enfermedad ateroesclerótica. La atrofia cerebral se debe al envejecimiento y la reducción de la irrigación. Obsérvese que la pérdida de sustancia encefálica provoca un estrechamiento de las circunvoluciones con un ensanchamiento de las cisuras. La meninges de la mitad inferior de ambas muestras se ha separado para mostrar la superficie del encéfalo.

de un órgano. Así, por ejemplo, cuando se reseca una parte del hígado, la actividad mitótica del resto de las células empieza tan solo 12 h después y llega a conseguir recuperar el tamaño normal. Los estímulos responsables de la hiperplasia en este caso son factores de crecimiento polipeptídicos producidos por los hepatocitos no lesionados y también por las células no parenquimatosas hepáticas (v. capítulo 3). Tras la recuperación de la masa hepática, diversos inhibidores del crecimiento interrumpen la proliferación celular.

- La mayor parte de las variantes de hiperplasia patológica se deben a una estimulación excesiva por hormonas o factores de crecimiento. Por ejemplo, tras un período menstrual normal se produce una proliferación del epitelio uterino, que está normalmente muy regulada por los efectos estimuladores de las hormonas hipofisarias y los estrógenos ováricos y los efectos inhibidores de la progesterona. Un trastorno de este equilibrio con aumento de la estimulación estrogénica produce una hiperplasia endometrial, que es una causa frecuente de una hemorragia menstrual anormal. La hiperplasia prostática benigna es otro ejemplo frecuente de hiperplasia patológica inducida en respuesta a la estimulación hormonal androgénica. La estimulación por factores de crecimiento está implicada en la hiperplasia que inducen algunas infecciones por virus; por ejemplo, el virus del papiloma humano provoca las verrugas cutáneas y lesiones mucosas constituidas por masas de epitelio hiperplásico. En este caso, los factores de crecimiento pueden ser codificados por los genes del virus o por los genes de las células del huésped infectadas.

Un aspecto importante en todos estos casos es que el **proceso hiperplásico sigue controlado; si las señales que lo iniciaron desaparecieran, la hiperplasia también lo haría.** La diferencia entre la hiperplasia patológica y el cáncer es la respuesta a los mecanismos de regulación y control normales, porque en el cáncer se produce una desregulación o falta de eficacia permanente de estos mecanismos de control del crecimiento (v. capítulo 6). A pesar de todo, en muchos casos la hiperplasia patológica es un terreno abonado sobre el cual puede acabar desarrollándose un cáncer. Por ejemplo, las pacientes con una hiperplasia endometrial presentan un aumento del riesgo de sufrir un cáncer de endometrio (v. capítulo 19).

Atrofia

Atrofia es una reducción del tamaño celular por pérdida de su sustancia. Cuando se afecta un número suficiente de células, se observará una reducción de tamaño o atrofia de todo el tejido u órgano (fig. 2.22). Aunque las células atróficas pueden tener una menor funcionalidad, no están muertas.

Entre las causas de atrofia se incluyen un menor esfuerzo (p. ej., inmovilización de un miembro durante la cicatrización de una fractura), falta de inervación, menor riego, nutrición inadecuada, pérdida de la estimulación endocrina y envejecimiento (atrofia senil). Aunque algunos de estos estímulos son fisiológicos (p. ej., falta de estimulación hormonal en la menopausia) y otros patológicos (p. ej., denervación), los cambios celulares fundamentales son parecidos. Se trata de una pérdida de tamaño celular para conseguir sobrevivir; se alcanza un nuevo equilibrio porque la menor irrigación, nutrición o estimulación trófica se compensan con el menor tamaño celular.

La atrofia celular es consecuencia de una menor síntesis de proteínas y una mayor degradación de las mismas.

- La síntesis de proteínas se reduce por una menor actividad metabólica.
- Las proteínas celulares se degradan principalmente a través de la vía ubicuitina-proteosoma. La deficiencia de nutrientes y el desuso pueden activar las ubicuitina ligasas, que unen múltiples copias de un pequeño péptido ubicuitina a las proteínas celulares, marcándolas así para su degradación en los proteosomas. Se cree que esta vía también es responsable de la proteólisis acelerada que se observa en diversos procesos catabólicos, como la caquexia asociada al cáncer.
- En muchas situaciones, la atrofia se asocia a autofagia, con aumento del número de vacuolas autofágicas. Como se ha comentado antes, la autofagia es el proceso mediante el cual la célula en ayunas ingiere sus propios orgánulos para tratar de sobrevivir.

Metaplasia

Metaplasia es el cambio de un tipo de célula adulta (epitelial o mesenquimatosa) por otro tipo de célula adulta. En este tipo de adaptación celular, un tipo celular sensible a un estrés determinado se sustituye por otro tipo celular mejor

booksmedicos.org

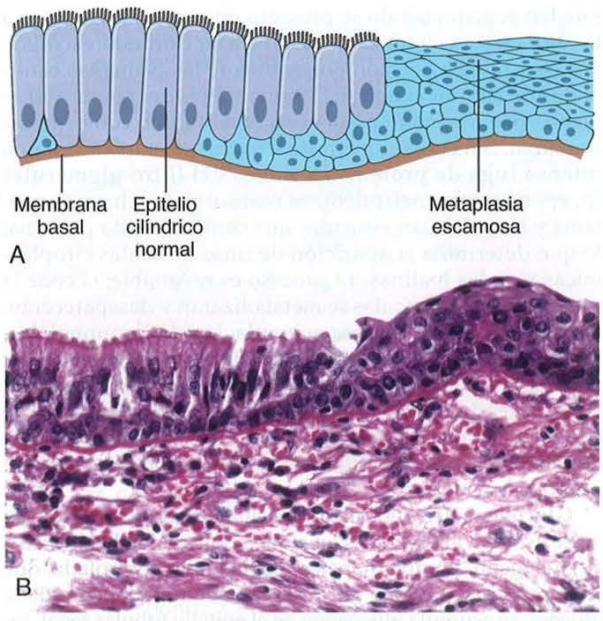


Figura 2.23 Metaplasia del epitelio cilíndrico *(izquierda)* a escamoso *(derecha)* en un bronquio, que se muestra de forma esquemática (A) e histológica (B).

capacitado para soportar el entorno adverso. Se cree que la metaplasia se produce por una reprogramación de las células madre, que les permite diferenciarse hacia otra vía, más que a un cambio de fenotipo (transdiferenciación) de las células diferenciadas.

El ejemplo clásico de metaplasia epitelial es el cambio del epitelio respiratorio de los fumadores habituales, en los que el epitelio cilíndrico ciliado normal de la tráquea y los bronquios se sustituye por un epitelio escamoso estratificado (fig. 2.23). Este epitelio escamoso estratificado resistente puede sobrevivir en presencia de las sustancias químicas nocivas del humo del tabaco mejor que el epitelio especializado, que es más frágil y no lo toleraría. Aunque el epitelio metaplásico escamoso tiene ventajas para la supervivencia, se pierden algunos mecanismos protectores importantes, como la secreción de moco o la eliminación mediante cilios de las partículas. Por eso, la metaplasia se considera un arma de doble filo. Como la vitamina A es esencial para la diferenciación normal del epitelio, su deficiencia puede provocar también metaplasia escamosa del epitelio respiratorio.

La metaplasia no siempre es de epitelio cilíndrico a escamoso; en el reflujo gástrico crónico, el epitelio estratificado escamoso normal del tercio distal del esófago puede sufrir una transformación metaplásica a epitelio cilíndrico de tipo gástrico o intestinal. La metaplasia puede también afectar a las células mesenquimatosas, pero en este caso suele ser una reacción frente a una alteración patológica, no una respuesta adaptativa al estrés. Por ejemplo, el hueso se suele formar en los tejidos blandos, sobre todo en focos de lesión.

Los factores que inducen el cambio metaplásico en el epitelio pueden, cuando son persistentes, predisponer a la transformación maligna. De hecho, la metaplasia escamosa del epitelio respiratorio suele coexistir con los cánceres pulmonares derivados de las células escamosas malignas. Se cree que el consumo de tabaco produce inicialmente la metaplasia escamosa y el cáncer aparece más tarde sobre estos focos alterados.

RESUMEN

ADAPTACIONES CELULARES AL ESTRÉS

- Hipertrofia: aumento del tamaño de las células y del órgano, a menudo como respuesta a una sobrecarga de esfuerzo; inducida por factores de crecimiento producidos en respuesta a un estrés mecánico u otros estímulos; afecta a tejidos que no se pueden dividir.
- Hiperplasia: aumento del número de células en respuesta a las hormonas u otros factores de crecimiento; se produce en tejidos cuyas células pueden dividirse o que contienen numerosas células madre tisulares.
- Atrofia: reducción del tamaño de las células y los órganos, como consecuencia del menor aporte de nutrientes o desuso; se asocia a una menor síntesis de las moléculas sintéticas celulares y un aumento de la degradación de los orgánulos celulares y la autofagia.
- Metaplasia: cambio en el fenotipo de las células diferenciadas, a menudo en respuesta a la irritación crónica, que permite a las células tolerar mejor el estrés; en general se induce por una alteración de la vía de diferenciación de las células madre tisulares; puede provocar una reducción de las funciones o aumentar la tendencia a la malignización.

ACUMULACIONES INTRACELULARES

En algunas circunstancias, las células pueden acumular cantidades anormales de distintas sustancias, que pueden ser inocuas o causar varios grados de lesión. La sustancia puede localizarse en el citoplasma, dentro de los orgánulos (típicamente los lisosomas) o en el núcleo, y puede ser sintetizada por las células afectadas o ser producida a otro nivel.

Las principales vías de acumulación intracelular anormal son una eliminación y una degradación inadecuadas o una producción excesiva de una sustancia endógena o el depósito de una sustancia exógena anormal (fig. 2.24). A continuación se describen algunos ejemplos seleccionados de cada tipo.

Degeneración grasa. El cambio graso, llamado también esteatosis, es la acumulación de triglicéridos en las células parenquimatosas. Se suele encontrar en el hígado, dado que es el principal órgano responsable del metabolismo de la grasa, aunque también puede afectar al corazón, el músculo esquelético, el riñón y otros órganos. La esteatosis puede deberse a toxinas, malnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad o anoxia. El abuso de alcohol y la diabetes asociada a la obesidad son las causas más frecuentes de cambio graso en el hígado (hígado graso) en los países industrializados. Este proceso se aborda en detalle en el capítulo 16.

Colesterol y ésteres de colesterol. El metabolismo del colesterol por las células está regulado de forma estrecha para garantizar la producción normal de las membranas celulares (en las que el colesterol es un componente clave) sin que se acumule de forma significativa dentro de la célula. Sin embargo, puede que las células fagocíticas se sobrecarguen de lípidos (triglicéridos, colesterol o ésteres de colesterol) en varios procesos patológicos, que se caracterizan principalmente por un aumento de la ingesta o una reducción del catabolismo de los lípidos. El más importante de ellos es la ateroesclerosis. En el capítulo 10 se analiza la participación del depósito de lípidos y colesterol en la patogenia de la ateroesclerosis.

Proteínas. Las acumulaciones visibles morfológicamente de proteínas son menos frecuentes que las de lípidos;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

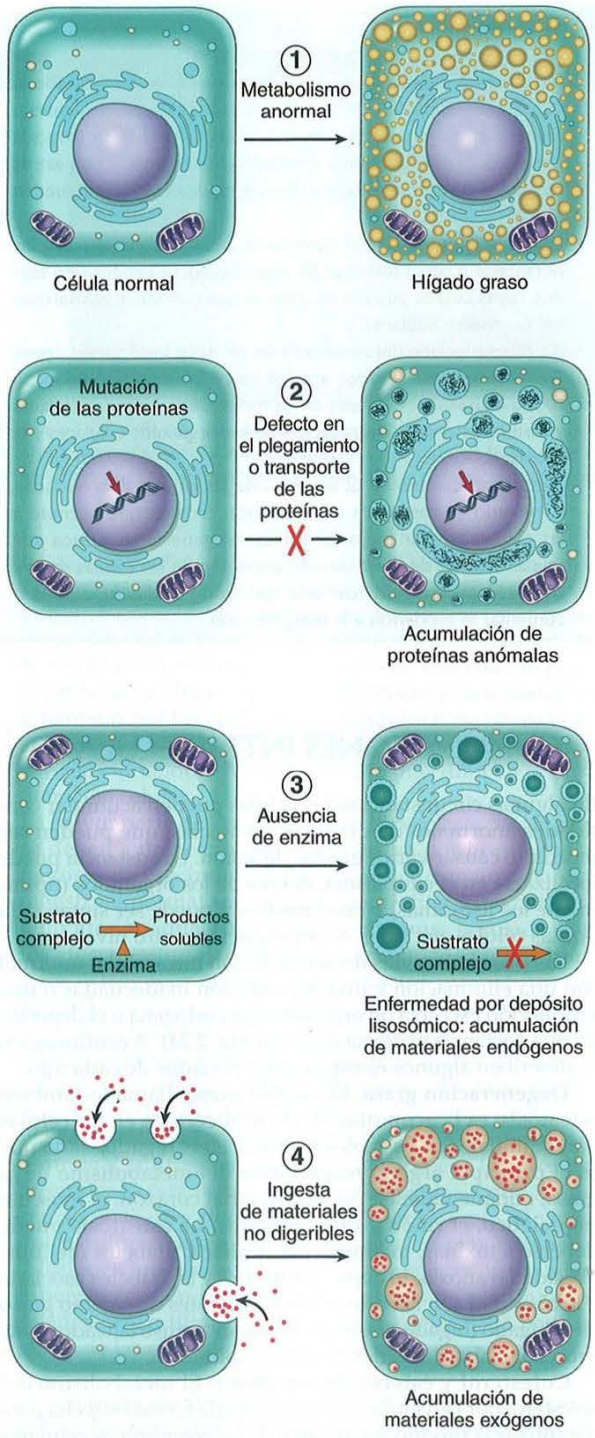


Figura 2.24 Mecanismos de la acumulación intracelular. *(1)* Metabolismo anormal, como sucede en la esteatosis hepática. *(2)* Mutaciones que producen alteraciones en el plegamiento y transporte de las proteínas, con la consiguiente acumulación intracelular de las moléculas defectuosas. *(3)* Deficiencia de las enzimas fundamentales para la degradación de ciertos compuestos, que produce la acumulación de sustratos en los lisosomas, como ocurre en las enfermedades por depósito lisosómico. *(4)* Incapacidad de degradar las partículas fagocitadas, como en la acumulación de pigmento carbón.

pueden ocurrir cuando se presenta un exceso de proteína a la célula o esta sintetiza la sustancia en cantidad excesiva. Por ejemplo, en el riñón normalmente las pequeñas cantidades de albúmina que se filtran a través del glomérulo se reabsorben mediante pinocitosis en el túbulo contorneado proximal. Sin embargo, en situaciones que cursan con una intensa fuga de proteínas a través del filtro glomerular (p. ej., síndrome nefrótico), se reabsorbe mucha más proteína y se acumulan vesículas que contienen esta proteína, lo que determina la aparición de unas gotículas citoplásmicas rosadas hialinas. El proceso es reversible; si cede la proteinuria, las gotículas se metabolizarán y desaparecerán. Otro ejemplo es la intensa acumulación de inmunoglobulinas recién sintetizadas en el RER de algunas células plasmáticas y que conforman los cuerpos de Russell eosinófilos y redondeados. Otros ejemplos de agregados proteicos se comentan en otras partes de la obra (p. ej., «hialina alcohólica» hepática en el capítulo 16; ovillos neurofibrilares en las neuronas en el capítulo 23).

Glucógeno. Un depósito intracelular excesivo de glucógeno se asocia a alteraciones en el metabolismo de la glucosa o el glucógeno. En una diabetes mellitus mal controlada, que es el principal ejemplo de trastorno del metabolismo de la glucosa, se acumula glucógeno en el epitelio tubular renal, los miocardiocitos y las células β de los islotes de Langerhans. El glucógeno se acumula también en las células en un grupo de trastornos de base genética que se llaman de forma conjunta enfermedades por depósito de glucógeno o glucogenosis (v. capítulo 7).

Pigmentos. Los pigmentos son sustancias con color, que pueden ser exógenas (externas al cuerpo), como el carbón, o endógenas, que se sintetizan en el propio organismo, como la lipofuscina, la melanina y algunos derivados de la hemoglobina.

El pigmento exógeno más frecuente es el *carbón*, un contaminante aéreo ubicuo en la vida urbana. Su inhalación determina la fagocitosis por los macrófagos alveolares y el transporte por los vasos linfáticos a los ganglios traqueobronquiales regionales. Los agregados de pigmento hacen que los ganglios de drenaje y el parénquima pulmonar se vean negros *(antracosis)* (v. capítulo 13).

- *Lipofuscina*, o «pigmento de desgaste», es un material intracelular pardo-amarillento insoluble, que se acumula en diversos tejidos (sobre todo el corazón, el hígado y el encéfalo) con el envejecimiento o la atrofia. La lipofuscina representa complejos de lípidos y proteínas que se producen por la peroxidación catalizada por los radicales libres de los lípidos poliinsaturados de las membranas subcelulares. No causa daños a la célula, pero sí refleja una lesión previa por radicales libres. El pigmento pardo (fig. 2.25) imparte al tejido un aspecto determinado cuando existe en gran cantidad y se llama atrofia parda.
- La *melanina* es un pigmento pardo-negruzco endógeno sintetizado por los melanocitos epidérmicos y que actúa como pantalla frente a la radiación UV lesiva. Aunque los melanocitos son la única fuente de melanina, los queratinocitos basales adyacentes de la piel pueden acumular también este pigmento (p. ej., en las pecas), igual que los macrófagos dérmicos.
- La *hemosiderina* es un pigmento granular derivado de la hemoglobina, de color amarillo dorado a pardo y se acumula en los tejidos cuando existe un exceso de hierro sistémico o local. El hierro se almacena normalmente dentro de las células asociado a la proteína apoferritina, formando micelas de ferritina. El pigmento hemoside-

booksmedicos.org

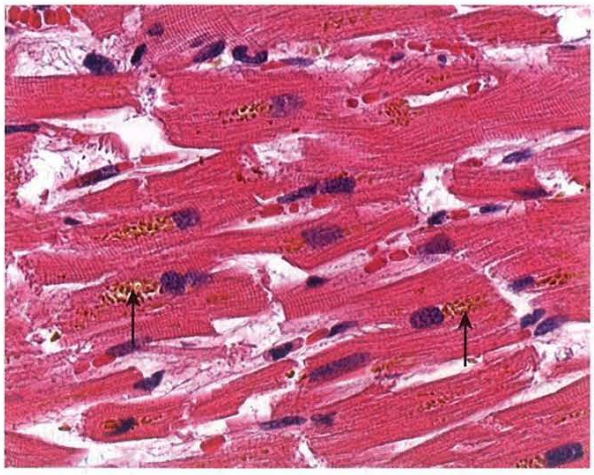


Figura 2.25 Gránulos de lipofuscina en los miocardiocitos (depósitos marcados con *flechas*).

rina corresponde a grandes agregados de estas micelas de ferritina, que se visualizan con facilidad con microscopio óptico y electrónico; es posible confirmar sin dudas que se trata de hierro con la reacción histoquímica del azul de Prusia (fig. 2.26). Aunque la acumulación de hemosiderina suele ser patológica, es normal encontrar pequeñas cantidades de este pigmento en los fagocitos mononucleares de la médula, bazo e hígado, donde se suelen degradar los eritrocitos viejos normalmente. Se encuentra un depósito excesivo de hemosiderina, llamado hemosiderosis, y acumulaciones más extensas en la hemocromatosis hereditaria, que se describe en el capítulo 16.

CALCIFICACIÓN PATOLÓGICA

La calcificación patológica, que es un proceso frecuente en diversas patologías, es consecuencia de un depósito anormal de sales de calcio, junto con una pequeña cantidad de hierro, magnesio y otros minerales. Existen dos formas:

- *Calcificación distrófica.* En esta variante el metabolismo del calcio es normal, pero se *deposita en los tejidos muertos o lesionados,* como las áreas de necrosis de cualquier tipo. Es prácticamente constante en las lesiones arteriales de la ateroesclerosis avanzada (v. capítulo 10). Aunque la calcificación distrófica puede ser un hallazgo incidental que indique una lesión celular previa, puede producir también disfunción orgánica. Por ejemplo, pueden encontrarse calcificaciones en las válvulas cardíacas viejas o lesionadas, y esto compromete mucho su movimiento. La calcificación distrófica de la válvula aórtica es una causa importante de estenosis aórtica en ancianos (v. capítulo 11).

  La calcificación distrófica se inicia por el depósito extracelular de fosfato cálcico cristalino en vesículas rodeadas por membrana, que puede producirse a partir de las células lesionadas, o por el depósito intracelular de calcio en las mitocondrias de las células que se están muriendo. Se cree que el calcio extracelular se concentra en vesículas por su afinidad con los fosfolípidos de la membrana, mientras que el fosfato se acumula como consecuencia de la actividad de las fosfatasas unidas a la membrana. Luego los cristales aumentan de tamaño y generan depósitos más extensos.
- *Calcificación metastásica.* Esta variante se *asocia a hipercalcemia* y puede afectar a tejidos normales. Las principales causas de hipercalcemia son: 1) *aumento de la secreción de hormona paratiroidea* por un tumor primario de paratiroides o por la producción de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea en otros tumores malignos; 2) *destrucción ósea* por aumento del recambio (p. ej., enfermedad de Paget), inmovilización o tumores (aumento del catabolismo óseo en el mieloma múltiple, la leucemia o las metástasis esqueléticas difusas); 3) *trastornos relacionados con la vitamina D,* como la intoxicación por vitamina D y la *sarcoidosis* (en la que los macrófagos activan un precursor de la vitamina D), y 4) insuficiencia renal, en la que la retención de fosfato produce un hiperparatiroidismo secundario.

MORFOLOGÍA

Independientemente de su localización, las sales de calcio se observan en el estudio macroscópico como gránulos o cúmulos blanquecinos finos, que con frecuencia chirrían al tacto. La calcificación distrófica es frecuente en áreas de necrosis caseosa de la tuberculosis. En ocasiones, un ganglio tuberculoso se convierte en un cálculo radiopaco. El estudio histológico muestra que la calcificación es

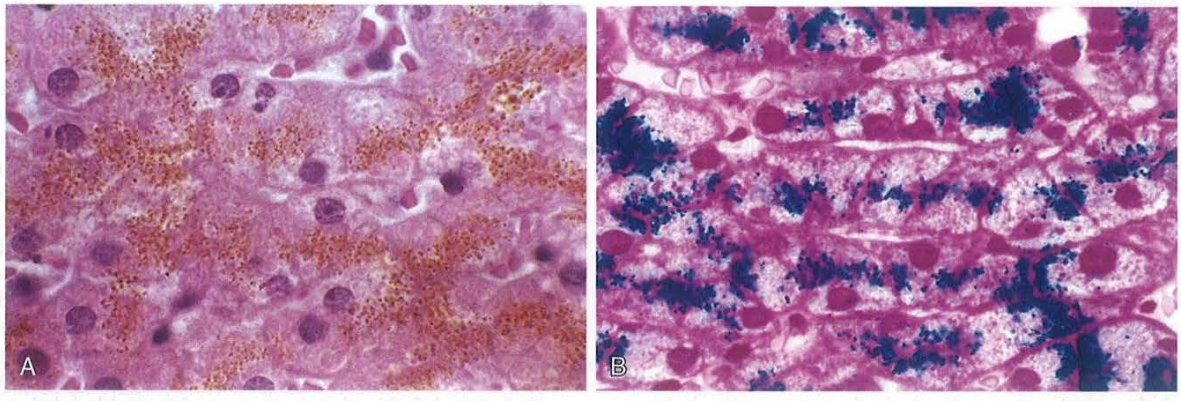


Figura 2.26 Gránulos de hemosiderina en los hepatocitos. (A) Sección teñida con hematoxilina-eosina que muestra pigmento pardo-amarillento finamente granular. (B) Depósitos de hierro en un corte teñido con una técnica especial llamada azul de Prusia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un depósito basófilo intra- y/o extracelular. Con el tiempo puede formarse hueso heterotópico en los focos de calcificación.

La calcificación metastásica puede aparecer de forma extensa por todo el cuerpo, pero afecta principalmente a los tejidos intersticiales de los vasos, los riñones, los pulmones y la mucosa gástrica. Los depósitos de calcio se parecen morfológicamente a los descritos en la calcificación distrófica. Aunque en general no producen disfunción clínica, la presencia de calcificaciones extensas en los pulmones puede ser visible en las radiografías y provocar alteraciones respiratorias, y los depósitos masivos a nivel renal (nefrocalcinosis) pueden ser causa de daño renal.

RESUMEN

DEPÓSITOS INTRACELULARES ANÓMALOS Y CALCIFICACIONES

- Los depósitos anormales de materiales en las células y tejidos son consecuencia de una ingesta excesiva o de alteraciones en el transporte o catabolismo.
  - Depósitos de lípidos
    - Cambio graso: acumulación de triglicéridos libres en las células, en relación con un aumento de la ingesta o un trastorno del transporte (a menudo se producen defectos en la síntesis de las proteínas de transporte); manifestación de una lesión celular reversible.
    - Depósito de colesterol: consecuencia de un catabolismo defectuoso y una ingesta excesiva; aparecen en macrófagos y en las células musculares lisas de la pared vascular en la ateroesclerosis.
  - Depósito de proteínas: proteínas reabsorbidas en los túbulos renales; inmunoglobulinas en las células plasmáticas.
  - Depósito de glucógeno: en los macrófagos de pacientes con defectos de las enzimas lisosómicas que metabolizan el glucógeno (glucogenosis).
  - Depósito de pigmentos: típicamente pigmentos indigeribles, como carbón, lipofuscina (producto de degradación de la peroxidación lipídica) o hierro (generado por una sobrecarga, como en la hemosiderosis).
- Calcificaciones patológicas
  - Calcificación distrófica: depósito de calcio en focos de lesión o necrosis celular.
  - Calcificación metastásica: depósito de calcio en tejidos normales, causado por hipercalcemia (habitualmente consecuencia del exceso de hormona paratiroidea).

ENVEJECIMIENTO CELULAR

Los individuos envejecemos porque lo hacen nuestras células. Aunque la atención pública al proceso de envejecimiento se ha centrado tradicionalmente en las manifestaciones estéticas, el envejecimiento tiene importantes repercusiones a nivel de salud, porque la edad es uno de los factores de riesgo independientes más potentes en muchas enfermedades crónicas, como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer o la cardiopatía isquémica. Puede que uno de los descubrimientos más llamativos sobre el envejecimiento celular es que no es simplemente una consecuencia del «agotamiento» de las células, sino que está regulado por un número limitado de genes y vías de transmisión de señales que están conservadas durante la evolución desde las levaduras a los mamíferos.

El envejecimiento celular es consecuencia de una pérdida progresiva de la esperanza de vida y la actividad funcional de las células. Varias alteraciones contribuyen a este envejecimiento celular (fig. 2.27):

- *Acumulación de mutaciones en el ADN.* Diversas agresiones metabólicas a lo largo del tiempo pueden producir lesiones en el ADN mitocondrial y nuclear. Las ERO inducidas por las toxinas y la exposición a la radiación contribuyen a las lesiones del ADN durante el envejecimiento. Aunque la mayor parte de estas lesiones en el ADN se reparan por las enzimas de reparación del ADN, algunas persisten y se acumulan al envejecer las células, sobre todo cuando los mecanismos de reparación pierden eficiencia con el tiempo. La acumulación de mutaciones en el ADN nuclear y mitocondrial acaba comprometiendo la actividad funcional y la supervivencia celular.
- *Menor replicación celular.* Las células normales (distintas de las células madre) tienen una capacidad de replicación limitada y tras experimentar un número fijo de divisiones se detienen en un estado de no división terminal, que se llama senescencia replicativa. El envejecimiento se asocia a una senescencia replicativa progresiva de las células. Las células de los niños tienen la capacidad de sufrir más ciclos de replicación que las células de los ancianos. Por el contrario, las células de los pacientes con síndrome de Werner, una enfermedad infrecuente caracterizada por un envejecimiento prematuro, muestran una esperanza de vida muy reducida *in vitro*.

La senescencia replicativa se produce en las células que envejecen por un acortamiento progresivo de los telómeros, que culmina en una parada final del ciclo celular. Los *telómeros* son secuencias cortas repetidas de ADN presentes en los extremos de los cromosomas y que tienen importancia para asegurar la replicación completa de los extremos cromosómicos y protegerlos de la fusión y la degradación. El ADN telomérico también se une a unas proteínas, que lo protegen, evitando la activación de una respuesta frente a las lesiones del ADN. Cuando se replican las células somáticas, una pequeña sección del telómero no se duplica y se produce un acortamiento progresivo de los mismos. Al acortarse, los extremos de los cromosomas quedan sin protección y las células los perciben como roturas en el ADN, lo que supone una señal para parar el ciclo celular. La longitud de los telómeros se mantiene añadiendo nucleótidos por la acción de una enzima llamada *telomerasa*. La telomerasa es un complejo ARN-proteína especializado, que utiliza su propio ARN como molde para añadir nucleótidos en los extremos de los cromosomas. La telomerasa se expresa en las células germinales y aparece en concentraciones bajas en las células madre, pero está ausente en la mayor parte de las células somáticas (fig. 2.28). Por eso, cuando las células somáticas maduras envejecen, sus telómeros se acortan y la célula abandona el ciclo celular, lo que impide generar nuevas células para reponer las lesionadas. Por el contrario, en las células cancerosas inmortalizadas, se suele reactivar la telomerasa y la longitud del telómero se estabiliza, lo que permite una proliferación indefinida de las mismas. Este tema se comenta en detalle en el capítulo 6. El acortamiento de los telómeros puede reducir también la capacidad regenerativa de las células madre, contribuyendo también al envejecimiento celular. Sin embargo, a pesar de estas atractivas observaciones todavía no se ha podido establecer de forma definitiva la relación entre la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros y el envejecimiento. Las alteraciones del mantenimiento de los telómeros se

booksmedicos.org

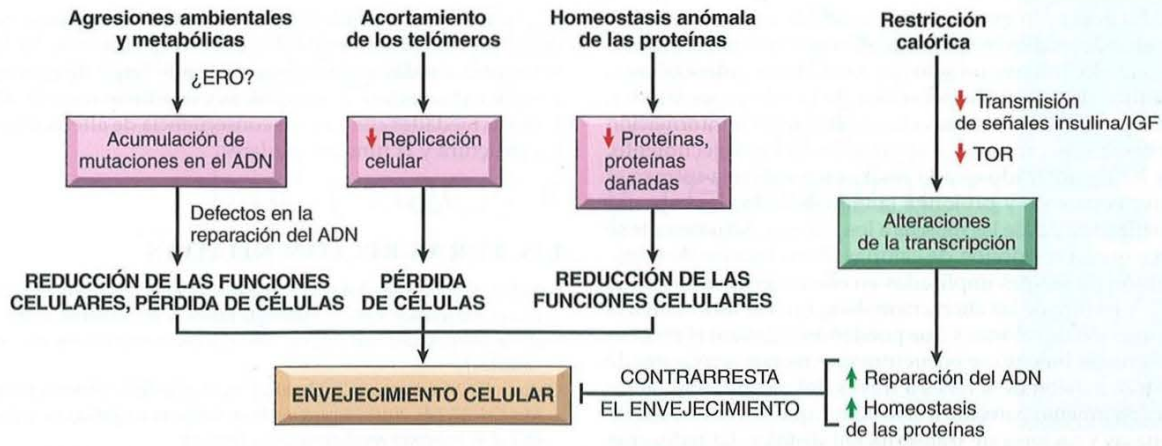


Figura 2.27 Mecanismos que producen y contrarrestan el envejecimiento celular. Las lesiones del ADN, la senescencia replicativa y la reducción y el mal plegamiento de las proteínas son los mecanismos mejor descritos de envejecimiento celular. Algunos factores ambientales, como la restricción de calorías, contrarrestan el envejecimiento mediante la activación de varias vías de transmisión de señales y factores de transcripción. *ERO*, especies reactivas del oxígeno; *IGF*, factor de crecimiento parecido a la insulina; *TOR*, diana de la rapamicina.

han vinculado con muchas enfermedades, como la anemia aplásica y otras citopenias (que se consideran causadas por insuficiencia de las células madre hematopoyéticas), la aparición prematura de canas en el cabello, las alteraciones de la pigmentación de la piel y las uñas, la fibrosis pulmonar y hepática, entre otras. Estos trastornos se consideran en ocasiones prototipo de «telomeropatías».

- *Defectos en la homeostasis de las proteínas.* El paso del tiempo determina que las células no consigan mantener la homeostasis normal de las proteínas, por el aumento del recambio y la reducción de la síntesis en relación con una menor traducción de las proteínas y una actividad defectuosa de las chaperonas (que facilitan el plegamiento normal de las proteínas) y los proteosomas (que destruyen las proteínas mal plegadas). La reducción observada en las proteínas intracelulares puede tener muchos efectos perniciosos para la supervivencia, la replicación y la función celular. La acumulación concomitante de proteínas mal plegadas exacerba la pérdida de proteínas funcionales y puede activar la apoptosis.

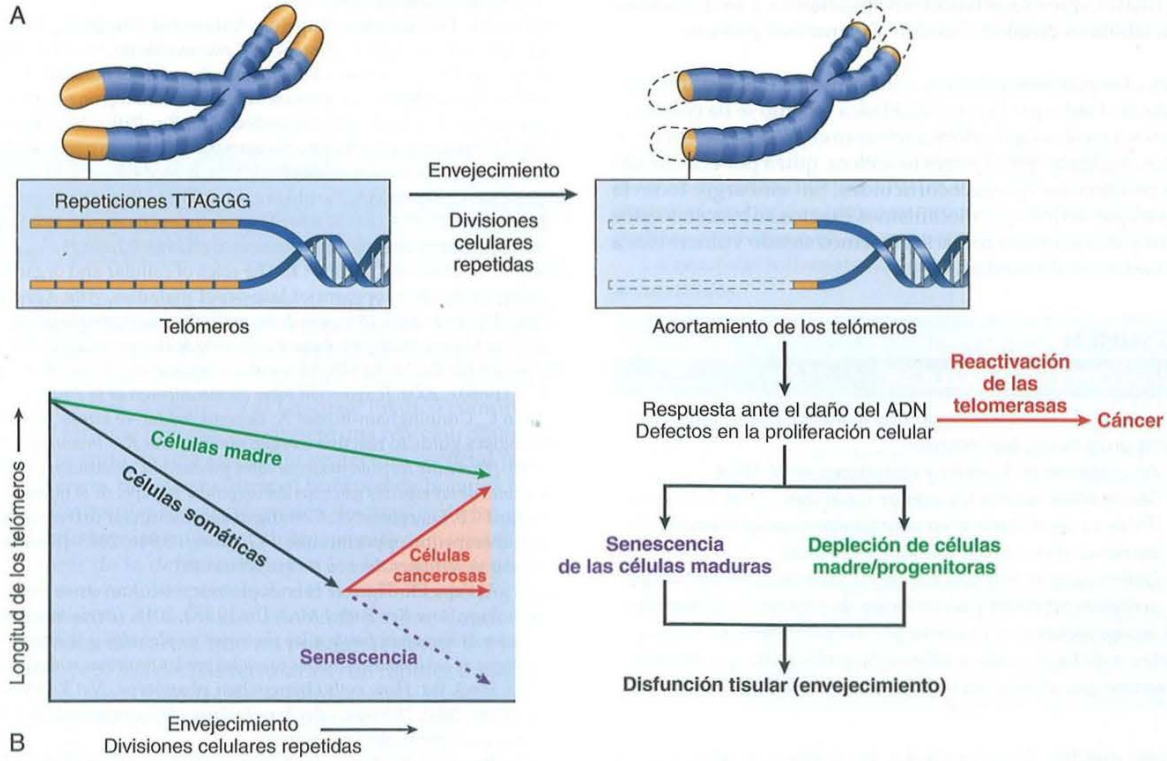


Figura 2.28 Función de los telómeros y la telomerasa en la senescencia replicativa de las células. (A) Mecanismos y consecuencias del acortamiento de los telómeros. Las divisiones celulares repetidas asociadas al envejecimiento determinan un progresivo acortamiento de los telómeros, que activa la senescencia y la pérdida de la reserva de células madre. (B) El acortamiento de los telómeros es típico de las células somáticas. Las células madre mantienen sus telómeros y por eso pueden sufrir más ciclos de replicación. Las células neoplásicas malignas activan con frecuencia la telomerasa y consiguen de este modo mantener sus telómeros.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Se ha generado gran interés en definir las vías de transmisión de señales bioquímicas que contrarrestan el proceso de envejecimiento, no solo por su evidente potencial terapéutico (la búsqueda del «elixir de la eterna juventud»), sino porque conocer estas vías podría aportar información sobre los mecanismos responsables del envejecimiento. Se ha demostrado que la restricción calórica retrasa el envejecimiento y prolonga la vida de todas las especies analizadas, desde las moscas a los ratones. Actualmente se cree que la restricción de calorías altera las vías de transmisión de señales implicadas en el envejecimiento (v. fig. 2.27). Dentro de las alteraciones bioquímicas asociadas a la restricción de calorías y que pueden antagonizar el proceso de envejecimiento se encuentra una menor activación de la transmisión de señales a través del receptor del factor de crecimiento parecido a la insulina, que activa una red de cinasas y factores de transcripción distales. La reducción de la transmisión de señales de IGF-1 reduce la velocidad de crecimiento y el metabolismo celular y posiblemente disminuya la frecuencia de errores en la replicación del ADN, facilite la reparación de los mismos y mejore la homeostasis de las proteínas. La restricción de calorías también contribuye a mejorar la inmunidad, y todos estos factores inhiben el envejecimiento.
- *Inflamación persistente.* Conforme envejecen los individuos, la acumulación de células, lípidos y otras sustancias endógenas dañadas puede activar la vía del inflamasoma (v. capítulo 5), lo que determinaría una situación de inflamación de baja intensidad persistente. La inflamación induce las enfermedades crónicas, como la ateroesclerosis o la diabetes de tipo 2. Las citocinas elaboradas durante las reacciones inflamatorias pueden provocar alteraciones celulares, que exacerban el envejecimiento, y los trastornos metabólicos crónicos pueden acelerar este proceso.

Las observaciones clínicas y los estudios epidemiológicos han demostrado que la actividad física y, como se ha comentado antes, la restricción calórica retrasan el proceso de envejecimiento, mientras que el estrés lo acelera, quizá por el aumento de la producción de glucocorticoides. Sin embargo, todavía se tiene que definir qué mecanismos exactos subyacen a estos efectos y de momento todos seguiremos siendo vulnerables a la devastación de la edad.

RESUMEN

ENVEJECIMIENTO CELULAR

- Resultado de una combinación de múltiples alteraciones celulares progresivas, que incluyen:
  - Acumulación de lesiones y mutaciones en el ADN.
  - Senescencia replicativa: menor capacidad de las células de dividirse secundaria a un acortamiento progresivo de los extremos de los cromosomas (telómeros).
  - Defectos en la homeostasis de las proteínas: pérdida de las proteínas normales y acumulación de proteínas mal plegadas.
- El envejecimiento se exacerba por las enfermedades crónicas, sobre todo las asociadas a inflamación prolongada, y por el estrés, mientras que el ejercicio y la restricción calórica lo retrasan.

Debe quedar claro que todas las formas de alteración y adaptación celular descritas en este capítulo cubren un amplio espectro, que va desde las lesiones celulares agudas reversibles e irreversibles a las adaptaciones del tamaño, el crecimiento y la función de las células para terminar en las consecuencias en su mayor parte inevitables del envejecimiento. Se hace referencia a todas estas alteraciones a lo largo de esta obra, porque todas las lesiones orgánicas y en último término todas las enfermedades clínicas son consecuencia de alteraciones en la estructura y la función celulares.

LECTURAS RECOMENDADAS

Calado RT, Young NS: Telomere diseases, *N Engl J Med* 361:2353, 2009. *[Excelente revisión sobre la histología básica de los telómeros y cómo sus alteraciones pueden contribuir al cáncer, al envejecimiento y a otras enfermedades.]*

Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambl F, et al: The BCL-2 family reunion, *Mol Cell* 37:299, 2010. *[Revisión sobre la bioquímica y biología de la familia BCL-2 de proteínas reguladoras de la apoptosis.]*

Choi AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease, *N Engl J Med* 368:7, 2013. *[Excelente discusión sobre los mecanismos y la importancia de la autofagia.]*

Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, et al: Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities, *Nat Rev Drug Discov* 15:348, 2016. *[Revisión de las vías de muerte celular recién descubiertas y de las posibles intervenciones terapéuticas.]*

Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, et al: Calcium in cell injury and death, *Ann Rev Pathol* 1:405, 2006. *[Revisión de la relación entre el calcio y las lesiones celulares.]*

Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly, *Annu Rev Physiol* 65:45, 2003. *[Excelente comentario sobre los mecanismos de la hipertrofia muscular, usando el corazón como paradigma.]*

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death, *N Engl J Med* 361:1570, 2009. *[Excelente revisión de las principales vías de muerte celular (necrosis, apoptosis y muerte asociada a autofagia) y sus implicaciones clínicas y antagonismo terapéutico.]*

Kenyon CJ: The genetics of ageing, *Nature* 464:504, 2010. *[Excelente revisión sobre los genes implicados en el envejecimiento, basada en los síndromes genéticos humanos y los estudios sobre modelos mutantes.]*

Lambeth JD, Neish AS: Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 9:47, 2014. *[Exposición sobre las especies reactivas del oxígeno y su implicación en la fisiología y la lesión celular.]*

Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al: The hallmarks of aging, *Cell* 153:1194, 2013. *[Revisión de referencia que sugiere nueve características del envejecimiento y orientaciones para investigaciones futuras.]*

Marquez FC, Volovik Y, Cohen E: The roles of cellular and organismal aging in the development of late-onset maladies, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 10:1, 2015. *[Revisión de las múltiples vías mediante las cuales el envejecimiento celular contribuye al desarrollo de las enfermedades crónicas.]*

McKinnell IW, Rudnicki MA: Molecular mechanisms of muscle atrophy, *Cell* 119:907, 2004. *[Exposición sobre los mecanismos de la atrofia celular.]*

Nathan C, Cunningham-Bussel A: Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species, *Nat Rev Immunol* 13:349, 2013. *[Excelente revisión moderna sobre producción, catabolismo, dianas y acciones de las especies reactivas del oxígeno y su papel en la inflamación.]*

Newgard CB, Sharpless NE: Coming of age: molecular drivers of aging and therapeutic opportunities, *J Clin Invest* 3:946, 2013. *[Resumen de las vías moleculares clave en el envejecimiento.]*

Oakes SA, Papa FR: The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 10:173, 2015. *[Revisión actualizada sobre la respuesta frente a las proteínas no plegadas y la importancia patógena de las lesiones celulares causadas por las proteínas mal plegadas.]*

Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype, *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:187, 2002. *[Revisión sobre la metaplasia y la implicación de las células madre y la reprogramación genética.]*

Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al: Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways, *Nat Rev Mol Cell Biol* 15:135, 2014. *[Revisión actualizada de los distintos tipos de muerte celular programada diferentes de la apoptosis.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 3

Inflamación y reparación

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Perspectiva general de la inflamación: definiciones y características generales 57
Causas de la inflamación 59
Reconocimiento de microbios y células dañadas 59
Inflamación aguda 60
Reacciones de los vasos sanguíneos en la inflamación aguda 60
Reclutamiento de los leucocitos a los focos inflamatorios 62
Fagocitosis y eliminación del agente lesivo 66
Lesión tisular mediada por leucocitos 69
Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados 70
Terminación de la respuesta inflamatoria aguda 70
Mediadores de la inflamación 70
Aminas vasoactivas: histamina y serotonina 71
Metabolitos del ácido araquidónico 71
Citocinas y quimiocinas 73
Sistema del complemento 75
Otros mediadores de la inflamación 77
Patrones morfológicos de la inflamación aguda 78
Inflamación serosa 78
Inflamación fibrinosa 78
Inflamación supurativa (purulenta), absceso 78
Úlceras 79
Evolución de la inflamación aguda 79
Inflamación crónica 81
Causas de inflamación crónica 81
Características morfológicas 81
Células y mediadores de la inflamación crónica 82
Efectos sistémicos de la inflamación 86
Reparación tisular 87
Perspectiva general de la reparación tisular 87
Regeneración de células y tejidos 88
Reparación mediante cicatrización 89
Factores que alteran la reparación tisular 93
Ejemplos clínicos de curación y cicatrización de heridas anómalas 93

PERSPECTIVA GENERAL DE LA INFLAMACIÓN: DEFINICIONES Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La inflamación es una respuesta de los tejidos vascularizados frente a las infecciones y lesiones tisulares, que aporta células y moléculas defensivas del huésped desde la circulación a los lugares en los que se necesitan para eliminar los agentes lesivos. Aunque en el lenguaje médico común y no técnico el término inflamación sugiere una reacción dañina, en realidad se trata de una respuesta protectora esencial para la supervivencia. Sirve para librar al huésped de la causa inicial de la lesión celular (p. ej., microbios, toxinas) y de las consecuencias de la misma (p. ej., células necróticas y tejidos). Los mediadores de la defensa incluyen los leucocitos fagocitos, los anticuerpos y las proteínas del complemento (fig. 3.1). La mayor parte de estos circulan en la sangre, donde están secuestrados de forma que no puedan lesionar los tejidos normales, pero sea posible reclutarlos con rapidez a cualquier lugar del cuerpo. Algunas de las células implicadas en las respuestas inflamatorias también residen en los tejidos, donde actúan como centinelas que vigilan posibles amenazas. El proceso de inflamación hace llegar leucocitos y proteínas a los invasores extraños, como los microbios, y a los tejidos lesionados o necróticos y activa las células y moléculas reclutadas, que permiten eliminar sustancias dañinas o no deseadas. Si no existiera la inflamación, las infecciones no se podrían controlar, las heridas nunca se curarían y los tejidos dañados podrían convertirse en úlceras permanentes.

La reacción inflamatoria típica sigue una serie de pasos secuenciales:

- El agente dañino, que se localiza en los tejidos extravasculares, es reconocido por las células y moléculas del huésped.
- Se reclutan proteínas plasmáticas y leucocitos de la circulación al foco en que se encuentra el agente dañino.
- Los leucocitos y las proteínas se activan y colaboran en la destrucción y la eliminación de la sustancia dañina.
- La reacción se controla y termina.
- Se repara el tejido lesionado.

La inflamación puede ser de dos tipos, aguda y crónica (tabla 3.1). La respuesta rápida inicial frente a las infecciones y lesiones tisulares se llama *inflamación aguda*. Se desarrolla típicamente en minutos a horas y dura poco, entre horas y unos pocos días. Sus principales características son la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y la migración de los leucocitos, principalmente neutrófilos (llamados también leucocitos polimorfonucleares). Cuando la inflamación aguda consigue el objetivo deseado de eliminar al agresor, la reacción desaparece y se repara la lesión residual. Sin embargo, si la

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

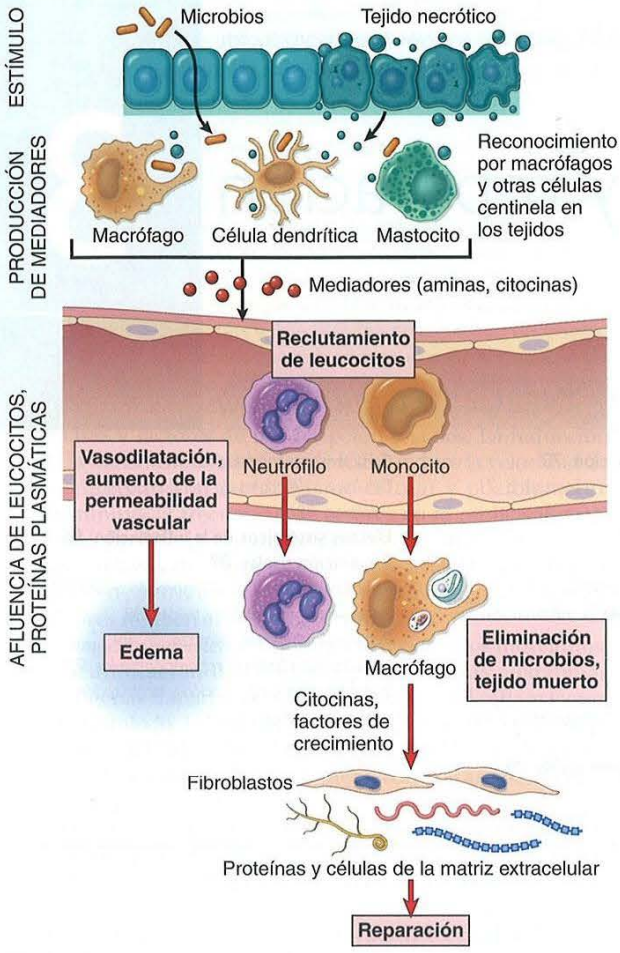


Figura 3.1 Secuencia de acontecimientos en una reacción inflamatoria. Los macrófagos y otras células de los tejidos reconocen los microbios y las células lesionadas y liberan mediadores, que activan las reacciones vasculares y celulares de la inflamación. No se muestra el reclutamiento de las proteínas plasmáticas de la sangre.

respuesta inicial no consigue eliminar el estímulo, la reacción evoluciona a una inflamación más prolongada, que se llama *inflamación crónica*. Como se comenta más adelante en este capítulo, la inflamación crónica puede aparecer después de la inflamación aguda o hacerlo *de novo*. Dura más tiempo y se asocia a un mayor grado de destrucción tisular, presencia de macrófagos o linfocitos, proliferación de vasos sanguíneos y fibrosis.

La inflamación se induce por mediadores químicos que se producen por las células huésped en respuesta a un estímulo lesivo. Cuando un microbio entra en un tejido o el tejido se lesiona, células residentes, entre las cuales destacan los macrófagos, células dendríticas y mastocitos, perciben la presencia de infección o daño. Estas células secretan moléculas (citocinas y otros mediadores), que inducen y regulan la respuesta inflamatoria posterior. También se producen mediadores inflamatorios a partir de las proteínas plasmáticas que reaccionan con los microbios o productos de las células necróticas. Algunos de estos mediadores fomentan la salida del plasma y el reclutamiento de los leucocitos circulantes hacia el lugar donde se encuentra localizado el agente lesivo. Los mediadores también activan leucocitos reclutados, aumentando su capacidad de destruir y eliminar el agente lesivo. Es importante conocer el papel de los mediadores químicos porque la mayor parte de los fármacos antiinflamatorios antagonizan mediadores específicos. Posteriormente analizaremos de forma detallada los mediadores de la inflamación, tras revisar los principales pasos de las reacciones inflamatorias.

Tabla 3.1 Características de la inflamación aguda y crónica

Característica	Aguda	Crónica
Inicio	Rápida: de minutos a horas	Lenta: días
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monocitos/macrófagos y linfocitos
Lesión tisular, fibrosis	Suele ser leve y autolimitada	Puede ser grave y progresiva
Signos locales y sistémicos	Pronunciados	Menores

Las manifestaciones externas de la inflamación, que se suelen llamar signos cardinales, incluyen calor, enrojecimiento (rubor), edema (tumor), dolor y pérdida de función. Las cuatro primeras fueron descritas hace más de 2.000 años por un enciclopedista romano llamado Celso, que escribió el famoso texto de aquella época llamado *De Medicina*, y el quinto fue añadido a finales del siglo XIX por Rudolf Virchow, que es conocido como «padre de la anatomía patológica moderna». Estas manifestaciones se producen como consecuencia de los cambios vasculares y el reclutamiento y activación de los leucocitos, como se pone de manifiesto en la siguiente discusión.

Aunque en condiciones normales es protectora, **en algunas situaciones la reacción inflamatoria se convierte en la causa de la enfermedad y los daños que produce son las características dominantes.** Por ejemplo, las reacciones inflamatorias frente a las infecciones se suelen asociar a lesiones de los tejidos locales y los signos y síntomas asociados a las mismas (dolor y alteración funcional). Sin embargo, típicamente estas consecuencias lesivas son autolimitadas y se resuelven cuando la inflamación cede, dejando unas secuelas ligeras o nulas. Por el contrario, existen muchas enfermedades en las que la reacción inflamatoria se dirige hacia un objetivo equivocado (p. ej., tejidos propios en las enfermedades autoinmunitarias), se produce contra sustancias ambientales que normalmente son inocuas y que evocan una respuesta inmunitaria (p. ej., en las alergias) o se prolonga de forma excesiva (infecciones por microbios que resisten a la erradicación).

Las reacciones inflamatorias son la base de algunas enfermedades crónicas frecuentes, como la artritis reumatoide, la ateroesclerosis y la fibrosis pulmonar, y también de algunas reacciones de hipersensibilidad con riesgo vital frente a picaduras de insectos, fármacos y toxinas (tabla 3.2). Por este motivo, nuestros botiquines son ricos en fármacos antiinflamatorios, que en condiciones ideales deberían controlar las secuelas perniciosas de la inflamación, sin interferir en sus efectos beneficiosos. De hecho, la inflamación puede contribuir a una serie de enfermedades que se consideran principalmente metabólicas, degenerativas o genéticas, como la diabetes de tipo 2, la enfermedad de Alzheimer o el cáncer. Por tanto, los fármacos antiinflamatorios podrían tener un papel mucho más amplio que el actual. Como reconocimiento a su amplia gama de consecuencias negativas, la inflamación ha sido definida por la prensa no especializada como «la asesina silenciosa».

No solo la inflamación excesiva, sino también la falta de la misma, pueden causar una enfermedad grave. Una inflamación insuficiente, que típicamente determina un aumento de la susceptibilidad frente a las infecciones, se suele deber a la existencia de un menor número de leucocitos como consecuencia de

booksmedicos.org

Tabla 3.2 Trastornos causados por reacciones inflamatorias

Trastornos	Células y moléculas implicadas en las lesiones
Agudos	
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Glomerulonefritis	Anticuerpos y complemento; neutrófilos, monocitos
Shock séptico	Citocinas
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neutrófilos
Crónicos	
Artritis	Linfocitos, macrófagos; ¿anticuerpos?
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Ateroesclerosis	Macrófagos; linfocitos
Fibrosis pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

Se enumeran algunos ejemplos seleccionados de enfermedades en los que la respuesta inflamatoria tiene un papel importante en la lesión tisular. Algunos, como el asma, pueden presentarse con inflamación aguda o como una enfermedad crónica, con brotes repetidos de exacerbación aguda. En los capítulos correspondientes se comentan estas enfermedades y su patogenia.

la sustitución de la médula ósea por un cáncer y la supresión de la médula por tratamientos frente al cáncer y rechazo de injertos. Recuerde que los leucocitos, las células de la respuesta inflamatoria, se originan a partir de progenitores de la médula ósea, de forma que cualquier compromiso de la función medular reducirá la formación de leucocitos maduros. Los trastornos genéticos hereditarios de la función leucocítica son procesos infrecuentes, pero aportan información útil sobre los mecanismos de las respuestas leucocíticas. Estos procesos se describen en el capítulo 5, en el contexto de las inmunodeficiencias.

La inflamación termina cuando el agente dañino se elimina. La reacción se resuelve porque los mediadores se degradan y diluyen y los leucocitos tienen una duración corta en los tejidos. Además, se activan los mecanismos antiinflamatorios, que sirven para controlar la respuesta y evitar que cause lesiones excesivas al huésped. Cuando la inflamación consigue eliminar los agentes lesivos, activa un proceso de *reparación tisular*. La reparación comprende una serie de acontecimientos orientados a la curación del tejido lesionado. En este proceso el tejido dañado se sustituye por la *regeneración* de las células supervivientes y la ocupación de los defectos residuales por tejido conjuntivo *(cicatrización)*.

Este capítulo describe la etiología y los estímulos inflamatorios y posteriormente la secuencia de acontecimientos, mediadores y patrones morfológicos de la inflamación aguda, para luego comentar la inflamación crónica y terminar con el proceso de reparación tisular.

CAUSAS DE LA INFLAMACIÓN

Las reacciones inflamatorias pueden activarse por diversos estímulos:

- Las **infecciones** (bacterianas, víricas, micóticas, parasitarias) y toxinas microbianas se encuentran entre las causas más frecuentes e importantes a nivel médico de inflamación. Los distintos patógenos infecciosos inducen respuestas inflamatorias diferentes, que van desde inflamación aguda leve con escasa o nula secuela duradera y que consigue erradicar la infección con éxito a reacciones sistémicas graves que pueden ser mortales, pasando por reacciones crónicas prolongadas que producen una lesión tisular extensa. El patrón morfológico de respuesta puede ser útil para identificar la etiología, como se comenta más adelante en este capítulo.
- La **necrosis tisular** induce inflamación independientemente de la causa de muerte celular, que puede incluir *isquemia* (reducción del flujo, la causa del infarto de miocardio), *traumatismos* y *lesiones físicas y químicas* (p. ej., lesiones térmicas, como en las quemaduras o la congelación; la radiación; la exposición a algunas sustancias químicas ambientales). Se sabe que varias moléculas liberadas por las células necróticas activan la inflamación; algunas se describen a continuación.
- Los **cuerpos extraños** (astillas, suciedad, suturas) pueden inducir inflamación por sí mismos o porque provocan lesiones traumáticas en los tejidos o contienen microbios. Incluso algunas sustancias endógenas pueden estimular una inflamación potencialmente dañina si se depositan en los tejidos en gran cantidad; entre estas sustancias se incluyen los cristales de urato (en la gota) y de colesterol (en la ateroesclerosis).
- Las **reacciones inmunitarias** (llamadas también *hipersensibilidad*) son reacciones en las que el sistema inmunitario protector produce lesiones en los tejidos del propio paciente. Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse frente a antígenos propios, lo que produce *enfermedades autoinmunitarias*, o pueden ser una reacción inadecuada frente a sustancias ambientales, como ocurre en las *alergias*, o frente a los microbios. La inflamación es una causa clave de lesión tisular en estas enfermedades (v. capítulo 5). Dado que no es posible eliminar los estímulos que provocan las respuesta inflamatorias en las enfermedades autoinmunitarias y alérgicas (antígenos propios y ambientales), estas reacciones tienden a ser persistentes y difíciles de curar, se asocian a inflamación crónica y son una importante causa de morbimortalidad.

RECONOCIMIENTO DE MICROBIOS Y CÉLULAS DAÑADAS

El primer paso de las respuestas inflamatorias es el reconocimiento de los microbios y las células necróticas por receptores celulares y proteínas circulantes. Las células y los receptores que reconocen a los invasores evolucionaron como adaptaciones de los organismos multicelulares frente a la presencia de microbios en el entorno y las respuestas que activan resultan clave para la supervivencia.

- *Receptores celulares para los microbios.* Los fagocitos, las células dendríticas (células de los epitelios y de todos los tejidos cuya función es capturar los microbios) y muchas otras células expresan receptores que detectan la presencia de patógenos infecciosos. Los receptores más definidos son los de la familia de *receptores de tipo Toll (TLR)*, que reciben este nombre en honor del miembro fundador, *Toll*, un gen descubierto en *Drosophila* (v. capítulo 5). Los TLR se localizan en las membranas plasmáticas y los endosomas, de forma que pueden detectar los microbios extracelulares e ingeridos. Existen otros sensores microbianos en el citoplasma de las células. Los TLR reconocen motivos comunes a muchos microbios, que se suelen denominar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). El reconocimiento de los microbios por estos receptores estimula la producción y la expresión de una serie de proteínas secretadas y de membrana, entre las que se incluyen citocinas que inducen la inflamación, citocinas antivirales (interferones) y citocinas y proteínas de membrana que fomentan la activación de los linfocitos e incluso respuestas inmunitarias más potentes. Volveremos a comentar en más detalle los TLR

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en el capítulo 5, al analizar la inmunidad innata, que es la defensa inicial frente a las infecciones.

- *Sensores de la lesión celular.* Todas las células tienen receptores citosólicos que reconocen moléculas que se liberan o alteran como consecuencia de la lesión celular, por lo que se denominan de forma exacta patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP). Estas moléculas incluyen el ácido úrico (un producto de la degradación del ADN), el ATP (liberado por las mitocondrias dañadas), una concentración reducida de K^+ intracelular (que refleja la pérdida de iones por lesión de la membrana plasmática) y el ADN (cuando se libera al citoplasma y no queda secuestrado en el núcleo, como ocurre normalmente), entre otros. Los receptores activan un complejo citosólico multiproteico llamado *inflamasoma*, que induce la producción de la citocina interleucina 1 (IL-1). La IL-1 recluta los leucocitos e induce de este modo la inflamación (se comenta a continuación). Las mutaciones con ganancia de función de los receptores citosólicos son la causa de unas enfermedades infrecuentes, conocidas como *síndromes autoinflamatorios*, caracterizadas por inflamación espontánea; los antagonistas de IL-1 son tratamientos eficaces de estos procesos. El inflamasoma se ha vinculado también con las reacciones inflamatorias frente a los cristales de urato (causa de la gota), a los cristales de colesterol (en la ateroesclerosis), los lípidos (en el síndrome metabólico y la diabetes asociada a la obesidad) y los depósitos de amiloide en el cerebro (en la enfermedad de Alzheimer). Estos trastornos se abordan en los capítulos correspondientes.
- *Proteínas circulantes.* Varias proteínas plasmáticas reconocen los microbios y actúan para destruir los microbios transportados por la sangre y estimular la inflamación en los tejidos infectados. El *sistema de complemento* reacciona frente a los microbios y produce mediadores de la inflamación (comentados más adelante). Una proteína circulante llamada *lectina transportadora de manosa* reconoce los azúcares microbianos y fomenta la ingesta de los microbios y la activación del sistema del complemento. Otras proteínas, llamadas *colectinas*, también se unen a los microbios y fomentan la fagocitosis.

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y CAUSAS DE LA INFLAMACIÓN

- La inflamación es una respuesta beneficiosa para el huésped frente a los invasores extraños y el tejido necrótico, pero también puede producir lesiones tisulares.
- Los principales componentes de la inflamación son una reacción vascular y una respuesta celular; ambas se activan por mediadores derivados de las proteínas plasmáticas y distintas células.
- Los pasos de la respuesta inflamatoria se pueden aprender como las «cinco R»: 1) reconocimiento del agente lesivo; 2) reclutamiento de los leucocitos; 3) retirada del agente; 4) regulación (control) de la respuesta, y 5) resolución (reparación).
- Las causas de la inflamación incluyen infecciones, necrosis tisular, cuerpos extraños, traumatismos y respuestas inmunitarias.
- Las células epiteliales, los macrófagos tisulares y las células dendríticas, los leucocitos y otros tipos celulares expresan receptores que perciben la presencia de microbios y células necróticas. Las proteínas circulantes reconocen los microbios que han entrado en la sangre.
- La consecuencia de la inflamación aguda puede ser la eliminación del estímulo lesivo seguida de una disminución de la reacción y la reparación del tejido lesionado o una lesión persistente que se considera inflamación crónica.

INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda tiene tres componentes principales: 1) dilatación de los vasos pequeños, con aumento del flujo; 2) aumento de la permeabilidad microvascular, que permite la salida de las proteínas plasmáticas y los leucocitos de la circulación, y 3) migración de los leucocitos de la microcirculación, con acumulación en el foco lesional y activación para eliminar el agente lesivo (v. fig. 3.1). Cuando se encuentra un agente lesivo, como un germen infeccioso o las células muertas, los fagocitos residentes en todos los tejidos tratan de eliminarlos. Al mismo tiempo, los fagocitos y otras células centinela de los tejidos reconocen la presencia de la sustancia extraña o anormal y reaccionan liberando moléculas solubles que median la inflamación. Algunos de estos mediadores actúan sobre los vasos pequeños de la vecindad y fomentan la salida de plasma y el reclutamiento de los leucocitos circulantes hacia el lugar donde se encuentra el agente lesivo.

Reacciones de los vasos sanguíneos en la inflamación aguda

Las reacciones vasculares de la inflamación aguda incluyen cambios en el flujo de sangre y la permeabilidad vascular, ambos orientados a maximizar el desplazamiento de las proteínas plasmáticas y los leucocitos que salen de la circulación y se dirigen hacia el lugar de la infección o la lesión. La salida de líquido, proteínas y células sanguíneas desde el sistema vascular a los tejidos intersticiales o cavidades corporales se denomina *exudación* (fig. 3.2). El *exudado* es un líquido extravascular con una elevada concentración de proteínas y que contiene residuos celulares. Su presencia implica que la permeabilidad de los vasos pequeños está aumentada, típicamente durante la reacción inflamatoria. Por el contrario, un *trasudado* es un líquido con escaso contenido proteico, pocas o ninguna célula y una densidad baja. Se corresponde básicamente con un ultrafiltrado de plasma de la sangre, producido como consecuencia de un desequilibrio osmótico o hidrostático en los vasos con una permeabilidad normal (v. capítulo 4). *Edema* alude a un exceso de líquido en el tejido intersticial o las cavidades serosas; puede ser un exudado o un trasudado. El *pus*, un exudado *purulento*, es un exudado inflamatorio rico en leucocitos (sobre todo neutrófilos), residuos de células muertas y en muchos casos microbios.

Cambios en el flujo y el calibre de los vasos

Los cambios en el flujo y el calibre de los vasos se producen poco después de la lesión e incluyen los siguientes:

- Vasodilatación inducida por la acción de varios mediadores, sobre todo histamina, en el músculo liso vascular. Se trata de una de las manifestaciones más precoces de la inflamación aguda y puede venir precedida por una vasoconstricción transitoria. La vasodilatación afecta inicialmente a las arteriolas y luego determina la apertura de nuevos lechos capilares en el área. La consecuencia es un *aumento del flujo*, que causa calor y enrojecimiento *(eritema)* en el foco inflamatorio.
- La vasodilatación se sigue rápidamente de un aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con salida de un líquido rico en proteínas (exudado) hacia los tejidos extravasculares.
- La pérdida de líquido y el aumento del diámetro vascular reducen la velocidad del flujo de la sangre, con concentración de eritrocitos en los vasos pequeños y aumento de la viscosidad de la sangre. Estos cambios determinan estasis del flujo, ocupación de los vasos peque-

booksmedicos.org

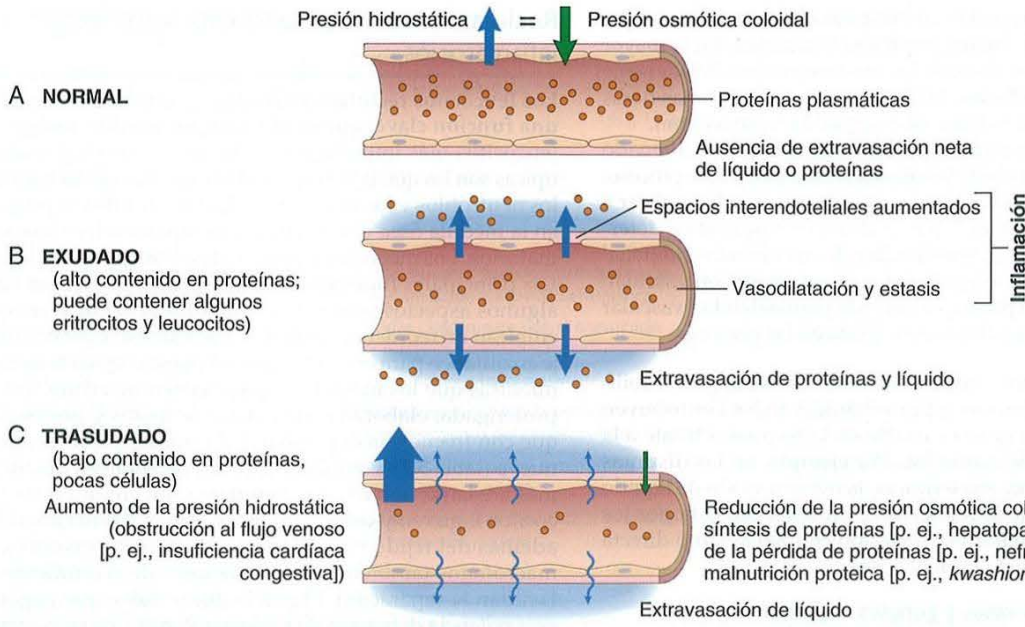


Figura 3.2 Formación de exudados y trasudados. (A) La presión hidrostática normal *(flecha azul)* tiene un valor aproximado de 32 mmHg en el extremo arterial del lecho capilar y de 12 mmHg en el venoso; la presión osmótica coloidal de los tejidos es de 25 mmHg *(flecha verde)*, que equivale a la presión capilar media. Por eso, el flujo neto de líquido en un lecho vascular es casi nulo. (B) Se forma exudado en la inflamación porque aumenta la permeabilidad vascular como consecuencia de la retracción de las células endoteliales, que crea espacios que permiten el paso de las proteínas y el líquido. (C) Se forma un trasudado cuando el líquido se extravasa por el aumento de la presión hidrostática o la reducción de la presión osmótica.

ños que se llenan de eritrocitos que se mueven con lentitud, que histológicamente se observa como *congestión vascular* y que a nivel externo se traduce en una zona localizada de enrojecimiento *(eritema)* en el tejido afectado.

- Cuando se desarrolla estasis, los leucocitos de la sangre, sobre todo los neutrófilos, se acumulan a lo largo del endotelio vascular. Al mismo tiempo, se activan las células endoteliales por mediadores producidos en los sitios de infección y daño tisular y expresan una mayor cantidad de moléculas de adhesión. Posteriormente, los leucocitos se adhieren al endotelio y poco después migran a través de la pared vascular hacia el tejido intersticial, en una secuencia que se describe más adelante.

Aumento de la permeabilidad vascular (extravasación vascular)

Varios mecanismos son responsables del aumento de la permeabilidad vascular observado en la inflamación aguda (fig. 3.3), incluidos:

- *Retracción de las células endoteliales,* que provoca la apertura de los espacios interendoteliales es el mecanismo más frecuente de la extravasación vascular. Se estimula por la histamina, la bradicinina, los leucotrienos y otros mediadores químicos. Se produce rápidamente tras la exposición al mediador (en 15-30 min) y suele durar poco; por eso se denomina respuesta transitoria inmediata, para diferenciarla de la respuesta prolongada tardía que aparece tras la lesión endotelial y que se describe más adelante. Los principales lugares en los que se produce este aumento rápido de la permeabilidad vascular son las vénulas poscapilares.
- *Lesión endotelial,* que determina necrosis y desprendimiento de las células endoteliales. La lesión directa del endotelio se produce en las lesiones graves, como las quemaduras, o también se induce por las acciones de los microbios y las toxinas microbianas que tienen como diana las células endoteliales. Los neutrófilos que se adhieren al endotelio durante la infla-

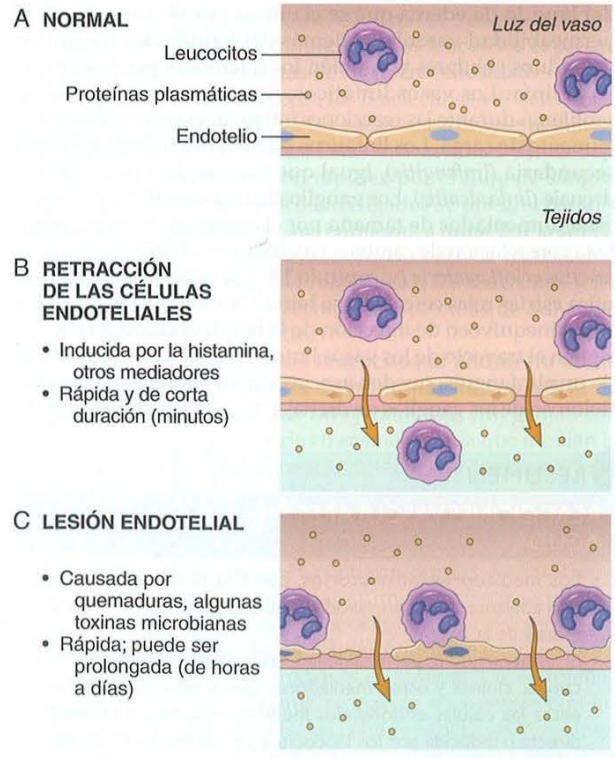


Figura 3.3 Principales mecanismos del aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación con sus características y causas subyacentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mación también pueden producir lesiones en las células endoteliales y de este modo amplificar la reacción. En la mayor parte de los casos la extravasación comienza inmediatamente después de producirse la lesión y se mantiene varias horas hasta que los vasos lesionados se trombosan o reparan.

- Aumento del transporte de líquidos y proteínas, llamado *transcitosis*, a través de las células endoteliales. Este proceso, demostrado en modelos experimentales, puede implicar a canales intracelulares que se abren en respuesta a determinados factores, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que fomentan la extravasación vascular. No está clara su participación en la permeabilidad vascular observada en la inflamación aguda en las personas.

Aunque estos mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular se describen por separado, todos contribuyen probablemente en grado variable en la respuesta frente a la mayor parte de los estímulos. Por ejemplo, en las distintas fases de las quemaduras térmicas, la extravasación de líquido es consecuencia de la retracción endotelial causada por los mediadores inflamatorios y la lesión endotelial tanto directa como dependiente de los leucocitos.

Respuestas de los vasos y ganglios linfáticos

Además de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos participan en la inflamación aguda. El sistema de los linfáticos y los ganglios filtra y vigila los líquidos extravasculares. Los linfáticos drenan la pequeña cantidad de líquido extravascular que se sale de los capilares en circunstancias normales. En la inflamación, aumenta el flujo linfático para facilitar el drenaje del líquido de edema que se acumula por el aumento de la permeabilidad vascular. Además del líquido, los leucocitos y residuos celulares y también los microbios pueden entrar en la linfa. Los vasos linfáticos, igual que los sanguíneos, proliferan durante las reacciones inflamatorias para afrontar el aumento de carga. Los linfáticos pueden inflamarse de forma secundaria *(linfangitis)*, igual que los ganglios linfáticos de drenaje *(linfoadenitis)*. Los ganglios linfáticos inflamados suele estar aumentados de tamaño por el aumento de celularidad. Esta constelación de cambios patológicos se llama *linfoadenitis reactiva* o *inflamatoria* (v. capítulo 12). Cuando un clínico identifica estrías rojas cerca de una herida cutánea lo considera un signo inequívoco de infección de la herida. Estas estriaciones siguen el trayecto de los vasos linfáticos e indican la presencia de una linfangitis; pueden asociarse a un aumento de tamaño doloroso de los ganglios de drenaje, sugestivo de linfoadenitis.

RESUMEN

REACCIONES VASCULARES EN LA INFLAMACIÓN AGUDA

- Los mediadores inflamatorios, como la histamina (descrita más adelante), inducen vasodilatación y son causa de eritema y estasis de la sangre.
- El aumento de la permeabilidad vascular es inducido por histamina, cininas y otros mediadores que producen hendiduras entre las células endoteliales mediante una lesión endotelial directa o inducida por los leucocitos y también por el aumento del paso de líquido a través del endotelio.
- El aumento de la permeabilidad vascular permite la llegada de las proteínas plasmáticas y los leucocitos, los mediadores de las defensas del huésped, al lugar de infección o lesión del tejido. La extravasación de líquido de los vasos (exudación) es origen del edema.
- Los vasos y ganglios linfáticos también participan en la inflamación y con frecuencia producen enrojecimiento y tumefacción.

Reclutamiento de los leucocitos a los focos inflamatorios

Los leucocitos reclutados a los focos inflamatorios realizan una función clave, que es eliminar los agentes lesivos. Los leucocitos más importantes en las reacciones inflamatorias típicas son los que tienen capacidad fagocítica, principalmente los neutrófilos y los macrófagos. Los neutrófilos se producen en la médula ósea y se reclutan con rapidez a los focos inflamatorios. Los macrófagos son células de respuesta más lenta. Las principales funciones de estas células se diferencian en algunos aspectos sutiles, pero importantes. Los neutrófilos emplean un reordenamiento del citoesqueleto y del ensamblaje enzimático para organizar una respuesta rápida transitoria, mientras que los macrófagos, que tienen una duración más prolongada, elaboran respuestas más lentas y prolongadas que con frecuencia dependen de la transcripción de un gen nuevo (tabla 3.3). Los macrófagos se comentan en más detalle más adelante, al hablar de la inflamación crónica. Estos leucocitos ingieren y destruyen las bacterias y otros microbios, además del tejido necrótico y las sustancias extrañas. Los macrófagos también elaboran factores de crecimiento que facilitan la reparación. El precio que se tiene que pagar por esta potencia defensiva de los leucocitos es que su activación potente puede producir lesiones tisulares y prolongar la inflamación, porque los productos leucocíticos que destruyen los microbios y ayudan a «limpiar» los tejidos necróticos pueden ocasionar «daños colaterales» en los tejidos normales del huésped. Cuando se produce una activación sistémica de la inflamación, como ocurre cuando las bacterias invaden el torrente circulatorio, la respuesta inflamatoria sistémica generada podría llegar a ser mortal.

El viaje de los leucocitos desde la luz vascular a los tejidos es un proceso en múltiples pasos, mediado y controlado por las moléculas de adhesión y las citocinas. Los leucocitos suelen fluir con rapidez por la sangre, pero en la inflamación se tienen que parar y llevar al lugar donde se encuentra el agente lesivo o la lesión tisular, fuera de los vasos. Este proceso puede dividirse en fases, que incluyen primero la adhesión de los leucocitos al endotelio en el foco inflamatorio, luego la transmigración de los leucocitos a través de la pared vascular y el desplazamiento de las células hacia el agente lesivo. Distintas moléculas juegan importantes papeles en cada uno de estos pasos (fig. 3.4).

Adhesión de los leucocitos al endotelio

Cuando la sangre sale de los capilares a las vénulas poscapilares, las células circulantes son empujadas por el flujo laminar contra la pared vascular. Como los eritrocitos son más pequeños, suelen moverse con más rapidez que los leucocitos de mayor tamaño. En consecuencia, los eritrocitos quedan limitados a la columna axial central y los leucocitos son empujados hacia la pared del vaso, aunque el flujo impide que las células se unan al endotelio. Dado que el flujo de sangre se ralentiza en las fases precoces de la inflamación (estasis), las condiciones hemodinámicas cambian (el estrés de cizallamiento de la pared disminuye) y más leucocitos asumen una posición periférica a lo largo de la superficie endotelial. Este proceso de redistribución de los leucocitos se llama *marginación*. Al acercarse a la pared vascular, los leucocitos consiguen detectar los cambios en el endotelio y reaccionar frente a ellos. Si las células endoteliales se activan por las citocinas y otros mediadores elaborados a nivel local, expresan moléculas de adhesión a las que los leucocitos se unen de forma laxa. Estas células se ligan y desprenden y empiezan a dar tumbos sobre la superficie endotelial, en un proceso denominado rodamiento. Al final, las

booksmedicos.org

Tabla 3.3 Propiedades de los neutrófilos y los macrófagos

	Neutrófilos	Macrófagos
Origen	CMH en la médula ósea	• CMH en la médula ósea (en las reacciones inflamatorias) • Muchos macrófagos residentes en los tejidos: células madre del saco vitelino o el hígado fetal (en fases precoces del desarrollo)
Duración en los tejidos	1-2 días	Macrófagos inflamatorios: de días a semanas Macrófagos residentes en el tejido: años
Respuestas ante los estímulos activadores	Rápidas, de corta duración, principalmente desgranulación y actividad enzimática	Más prolongada, más lenta, a menudo dependiente de la transcripción de nuevos genes
Especies reactivas del oxígeno	Inducidas rápidamente por el ensamblaje de la fagocito oxidasa (estallido respiratorio)	Menos pronunciadas
Óxido nítrico	Concentraciones bajas o ausentes	Inducido tras la activación transcripcional de la iNOS
Desgranulación	Respuesta mayor; inducida por el reordenamiento del citoesqueleto	No pronunciada
Producción de citocinas	Concentraciones bajas o ausentes	Actividad funcional mayor, necesita la activación transcripcional de los genes de las citocinas
Formación de TEN	Inducida con rapidez mediante la extrusión del contenido nuclear	No
Secreción de enzimas lisosómicas	Pronunciada	Menor

CMH, células madre hematopoyéticas; *iNOS*, óxido nítrico sintasa inducible; *TEN*, trampas extracelulares de neutrófilos.
Esta tabla recoge las principales diferencias entre los neutrófilos y los macrófagos. Las reacciones que se resumen están descritas en el texto. Obsérvese que los dos tipos de células comparten muchos rasgos, como la fagocitosis, la capacidad de salir de los vasos hacia los tejidos y la quimiotaxia.

células se quedan en reposo en algún punto donde se *adhieren* con firmeza (recordando de este modo a los cantos rodados sobre los que circula una corriente sin modificarlos).

La unión de los leucocitos a las células endoteliales viene mediada por las moléculas de adhesión complementarias de los dos tipos celulares, cuya expresión está aumentada por las citocinas. Las citocinas las secretan las células de los tejidos en respuesta a los microbios y otros agentes lesivos, de forma que se garantiza que los leucocitos sean reclutados hacia los tejidos en los que existen estímulos. Las dos principales familias de moléculas implicadas en la adhesión y la migración de los leucocitos son las selectinas y las integrinas (tabla 3.4). Estas moléculas se expresan en los leucocitos y las células endoteliales, igual que sus ligandos.

- **Las *selectinas* median las interacciones iniciales débiles entre los leucocitos y el endotelio.** Las selectinas son receptores expresados en los leucocitos y el endotelio, que contienen un dominio extracelular que se une a los azúcares (de ahí el término lectina en su nombre). Los tres miembros de esta familia son E-selectina (llamada también CD62E), expresada en las células endoteliales; P-selectina (CD62P), presente en las plaquetas y el endotelio; y L-selectina (CD62L), presente en la superficie de la mayor parte de los leucocitos. Los ligandos de las selectinas son los oligosacáridos que contienen ácido siálico unidos a unos esqueletos de glucoproteínas. Las selectinas endoteliales se expresan típicamente en concentraciones bajas o no se expresan en absoluto en el endotelio no activado y se regulan al alza tras la estimulación por las citocinas y otros mediadores. Por tanto, la unión de los leucocitos se limita en gran medida al endotelio de los focos de infección o daño tisular (donde se elaboran los mediadores). Por ejemplo, en las células endoteliales no activadas, la P-selectina se encuentra principalmente en los cuerpos de Weibel-Palade intracelulares; sin embargo, a los pocos minutos de la exposición a los mediadores como la histamina o la trombina, la P-selectina se distribuye hacia la superficie celular. De un modo similar, la E-selectina y el ligando de la L-selectina se expresan en el endotelio solo tras la estimulación por IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF), citocinas elaboradas por los macrófagos tisulares, las células dendríticas, los mastocitos y las células endoteliales tras el encuentro con microbios o tejidos muertos (estas y otras citocinas se describen de forma más detallada a continuación). Los leucocitos expresan la L-selectina en las puntas de las microvellosidades y también expresan ligandos para las E-selectinas y P-selectinas, todas las cuales se unen a las moléculas complementarias en las células endoteliales. Estas interacciones tienen baja afinidad y se rompen con rapidez por el flujo de sangre. En consecuencia, los leucocitos ligados se unen, separan y vuelven a unir, de forma que empiezan a rodar por la superficie endotelial. Estas interacciones débiles de rodamiento mediadas por la selectina ralentizan a los leucocitos y les dan la oportunidad de reconocer moléculas de adhesión adicionales en el endotelio.
- **La adhesión firme de los leucocitos al endotelio viene mediada por una familia de proteínas de superficie de los leucocitos, llamadas *integrinas*.** Las integrinas son glucoproteínas bicatenarias transmembrana que median la adhesión de los leucocitos al endotelio y de diversas células a la matriz extracelular. Normalmente, se expresan en las membranas plasmáticas de los leucocitos en una forma de baja afinidad y no se adhieren a los ligandos específicos hasta que los leucocitos se activan por las quimiocinas. Las quimiocinas son citocinas quimioatrayente secretadas por muchas células en los focos inflamatorios, se unen a los proteoglucanos de las células endoteliales y se muestran en grandes concentraciones en la superficie endotelial. Cuando los leucocitos que rodean se encuentran con las quimiocinas presentadas, las células se activan y sus integrinas sufren cambios de forma y se agrupan, convirtiéndose de ese modo en una forma de alta afinidad. Al mismo tiempo, otras citocinas, sobre todo TNF e IL-1, activan las células endoteliales para que aumenten la expresión de los ligandos de las integrinas. En estos ligandos se incluye la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que se une a las integrinas antígeno 1 asociado a la función del leucocito (LFA-1) (llamado también CD11aCD18) y el antígeno 1 de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

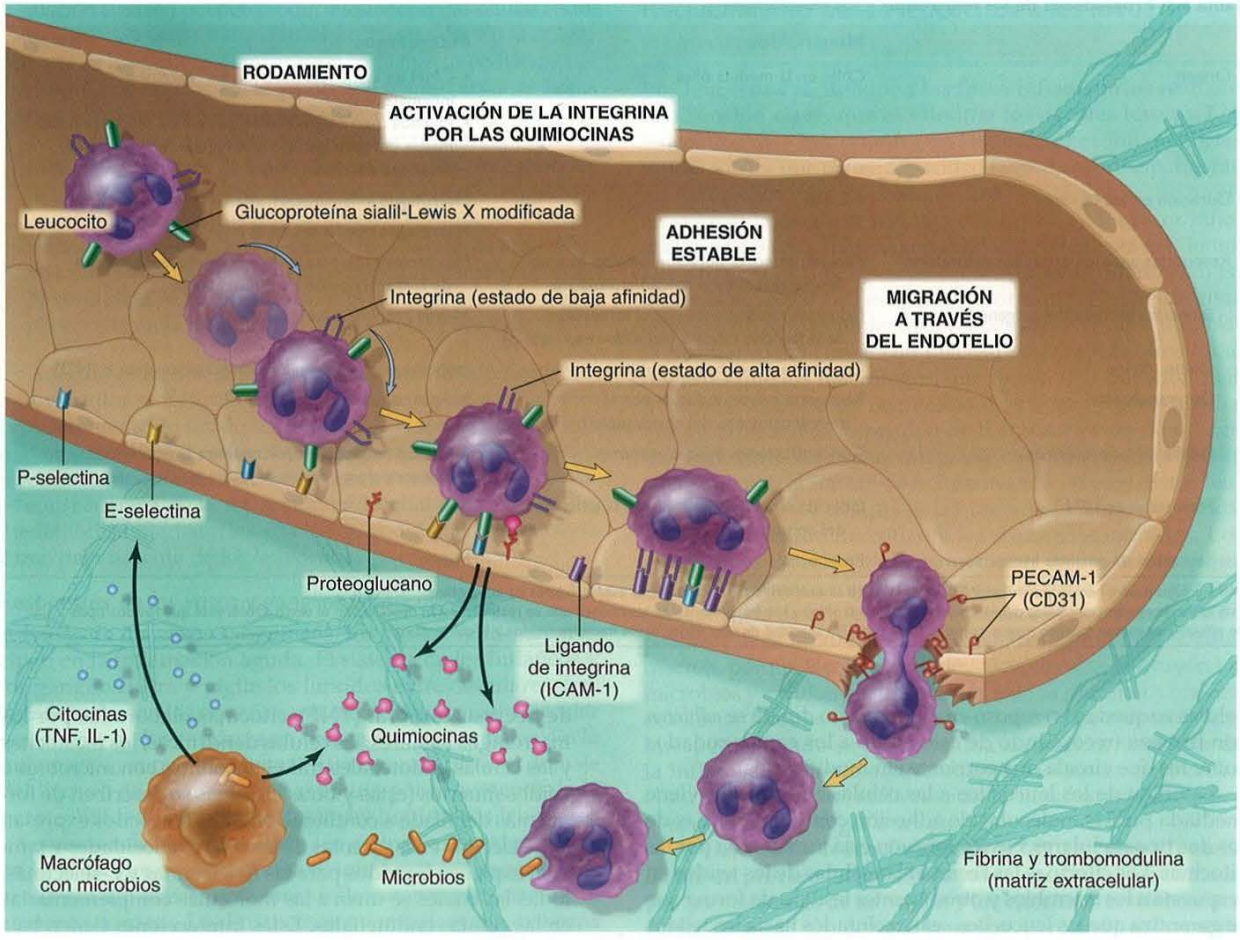


Figura 3.4 Proceso escalonado de la migración de los leucocitos a través de los vasos, mostrado aquí para neutrófilos. En primer lugar, los leucocitos ruedan, para posteriormente activarse y adherirse al endotelio, donde luego transmigran, atraviesan la membrana basal y se desplazan hacia las sustancias químicas atrayentes elaboradas en el foco de lesión. En cada paso de este proceso intervienen moléculas distintas: selectinas en el rodamiento; quimiocinas (que suelen aparecer ligadas a proteoglucanos) en la activación de los neutrófilos para aumentar la avidez de las integrinas; integrinas en la adhesión firme; y CD31 (PECAM-1) en la transmigración. *ICAM-1*, molécula de adhesión intercelular 1; *PECAM-1 (CD31)*, molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria 1; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

Tabla 3.4 Moléculas de adhesión leucocíticas y endoteliales

Familia	Molécula	Distribución	Ligando
Selectina	L-selectina (CD62L)	Neutrófilos, monocitos Linfocitos T (vírgenes y de memoria centrales) Linfocitos B (vírgenes)	Sialil-Lewis X/PNAd en GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, otros; expresadas en el endotelio (VEA)
	E-selectina (CD62E)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil-Lewis X (p. ej., CLA) en las glucoproteínas; expresada en los neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, de memoria)
	P-selectina (CD62P)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1), histamina o trombina; plaquetas	Sialil-Lewis X en PSGL-1 y otras glucoproteínas; expresada en los neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, de memoria)
Integrina	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (vírgenes, efectores, de memoria)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	MAC-1 (CD11bCD18)	Monocitos, CD	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monocitos Linfocitos T (vírgenes, efectores, de memoria)	VCAM-1 (CD106); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	α4β7 (CD49DCD29)	Monocitos Linfocitos T (acogidos en el intestino vírgenes, efectores, de memoria)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; expresado en el endotelio en el intestino y el tejido linfoide asociado al intestino
Ig	CD31	Células endoteliales, leucocitos	CD31 (interacción homotípica)

CLA, antígeno de los linfocitos cutáneos 1; *GlyCAM-1*, molécula de adhesión celular 1 portadora de glucanos; *ICAM*, molécula de adhesión intercelular; *Ig*, inmunoglobulina; *IL-1*, interleucina 1; *MAdCAM-1*, molécula de adhesión celular 1 de las células de adhesión mucosa; *PSGL-1*, ligando 1 de la glucoproteína de P-selectina; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *VCAM*, molécula de adhesión de las células vasculares; *VEA*, vénula de endotelio alto.

booksmedicos.org

los macrófagos (Mac-1) (CD11bCD18) y la molécula 1 de adhesión a la célula vascular (VCAM-1), que se une a la integrina antígeno 4 muy tardío (VLA-4) (v. tabla 3.4). La combinación de expresión de ligandos de las integrinas inducida por citocinas en el endotelio y el aumento de la afinidad de las integrinas en los leucocitos determina una unión firme mediada por las integrinas de los leucocitos al endotelio en los focos inflamatorios. Los leucocitos dejan de rodar y la unión de las integrinas a sus ligandos genera señales que generan cambios del citoesqueleto, que detienen a los leucocitos y los anclan con firmeza al endotelio.

La prueba más convincente de la importancia de las moléculas de adhesión leucocítica es la existencia de deficiencias genéticas de las mismas que producen infecciones bacterianas de repetición como consecuencia de la alteración en la adhesión leucocítica y defectos en la inflamación. Estas deficiencias de adhesión leucocítica se comentan en el capítulo 5.

Migración de los leucocitos a través del endotelio

Tras detenerse sobre la superficie endotelial, los leucocitos migran a través de la pared del vaso, principalmente porque se exprimen entre las células en las uniones intercelulares. Esta extravasación de leucocitos, llamada *transmigración*, sucede principalmente en las vénulas poscapilares, lugar en el cual se produce la máxima retracción de las células endoteliales. El desplazamiento adicional de los leucocitos es regulado por las quimiocinas elaboradas en los tejidos extravasculares, que estimulan el movimiento de los mismos a favor del gradiente químico (se describe a continuación). Además, la molécula de adhesión entre la célula endotelial y la plaqueta 1 (PECAM-1) (denominada también CD31), una molécula de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) expresada en los leucocitos y las células endoteliales, interviene en los procesos necesarios para que los leucocitos atraviesen el endotelio. Tras hacerlo, los leucocitos perforan la membrana basal, posiblemente mediante la secreción de colagenasas, y entran en el tejido extravascular. Es típico que la pared vascular no sufra daños durante la transmigración de los leucocitos.

Quimiotaxia de los leucocitos

Tras salir de la circulación, los leucocitos entran en los tejidos hacia el lugar de la lesión mediante un proceso llamado *quimiotaxia*, que se define como el movimiento a favor del gradiente químico. Las sustancias exógenas y endógenas pueden actuar como sustancias quimioatrayentes y entre ellas se incluyen:

- Productos bacterianos, sobre todo péptidos con terminaciones N-formilmetionina.
- Citocinas, sobre todo la familia de las quimiocinas.
- Componentes del sistema del complemento, sobre todo C5a.
- Productos de la vía lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico (AA), sobre todo leucotrieno B4 (LTB_4).

Estas sustancias quimioatrayentes se producen por los microbios y las células del huésped en respuesta a las infecciones y lesiones tisulares y durante las reacciones inmunitarias. Todas se unen a unos receptores acoplados a proteína G con siete unidades transmembrana de la superficie de los leucocitos. Las señales iniciadas por estos receptores activan segundos mensajeros, que inducen la polimerización de la actina, lo que determina un aumento de las concentraciones de la misma en el margen de avance de la célula y la localización de los filamentos de miosina en la parte posterior. El leucocito se desplaza extendiendo seudópodos que tiran de la célula en el sentido en el que se extienden, igual que harían las ruedas delanteras de un coche con tracción delantera. El resultado neto es que los leucocitos migran hacia el estímulo inflamatorio en la dirección de las sustancias quimioatrayentes elaboradas a nivel local.

La naturaleza del infiltrado leucocítico depende de la antigüedad de la respuesta inflamatoria y del tipo de estímulo. En la mayor parte de las formas de inflamación aguda, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24 h y de forma gradual se sustituyen por macrófagos derivados de los monocitos en 24-48 h (fig. 3.5). Existen varios motivos que explican el predominio inicial de los neutrófilos: son más numerosos en la sangre que los demás leucocitos; responden con más rapidez a las quimiocinas; y pueden ligarse con mayor firmeza a las moléculas de adhesión que se inducen con rapidez sobre las células endoteliales, como las P-selectinas y E-selectinas. Tras entrar en los tejidos, los neutrófilos duran poco; sufren apoptosis y desaparecen en 24-48 h. Los macrófagos no solo sobreviven más tiempo, sino que pueden también proliferar en los tejidos y se convierten en la población predominante en las reacciones inflamatorias prolongadas. Sin embargo, existen excepciones a este patrón estereotipado de infiltrado celular. En algunas infecciones, como las asociadas a bacterias de tipo *Pseudomonas*, predominan los neutrófilos durante varios días; en las infecciones por virus, los linfocitos pueden ser las primeras células que llegan; en algunas reacciones de hipersensibilidad, predominan los linfocitos activados, los macrófagos y las células plasmáticas (como reflejo de la respuesta inmunitaria); y, en las reacciones alérgicas, pueden predominar los eosinófilos.

Los conocimientos moleculares sobre el reclutamiento y la migración de los leucocitos han permitido desarrollar un gran número de dianas terapéuticas posibles para controlar la inflamación potencialmente lesiva. **Los fármacos que inhiben TNF, una de las principales citocinas implicadas en el reclutamiento de los leucocitos, se encuentran entre los tratamientos que mejores resultados obtienen en las enfermedades inflamatorias crónicas,** y los antagonistas de las integrinas de los leucocitos están aprobados para las enfermedades inflamatorias y están en fase de ensayo clínico. Cabe esperar que estos antagonistas no solo tengan el efecto deseado de controlar la inflamación, sino que también puedan comprometer la capacidad de los pacientes tratados de defenderse frente a los microbios, dado que esta es la función fisiológica de la respuesta inflamatoria.

RESUMEN

RECLUTAMIENTO DE LOS LEUCOCITOS A LOS FOCOS INFLAMATORIOS

- Los leucocitos son reclutados de la sangre al tejido extravascular donde se puede localizar el patógeno infeccioso o los tejidos lesionados, migran hacia el foco de infección o lesión tisular y se activan para realizar sus funciones.
- El reclutamiento de los leucocitos es un proceso con múltiples pasos que incluyen la unión laxa y el rodamiento sobre el endotelio (mediado por las selectinas), el anclaje firme al endotelio (mediado por las integrinas) y la migración a través de hendiduras interendoteliales.
- Diversas citocinas estimulan la expresión de los ligandos de selectinas e integrinas en el endotelio (TNF, IL-1), aumentan la avidez de las integrinas por sus ligandos (quimiocinas) y fomentan la migración dirigida de los leucocitos (también quimiocinas). Los macrófagos tisulares y otras células que responden frente a los patógenos o los tejidos lesionados producen muchas de estas citocinas.
- Los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio inicial, pero posteriormente se sustituyen por monocitos y macrófagos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

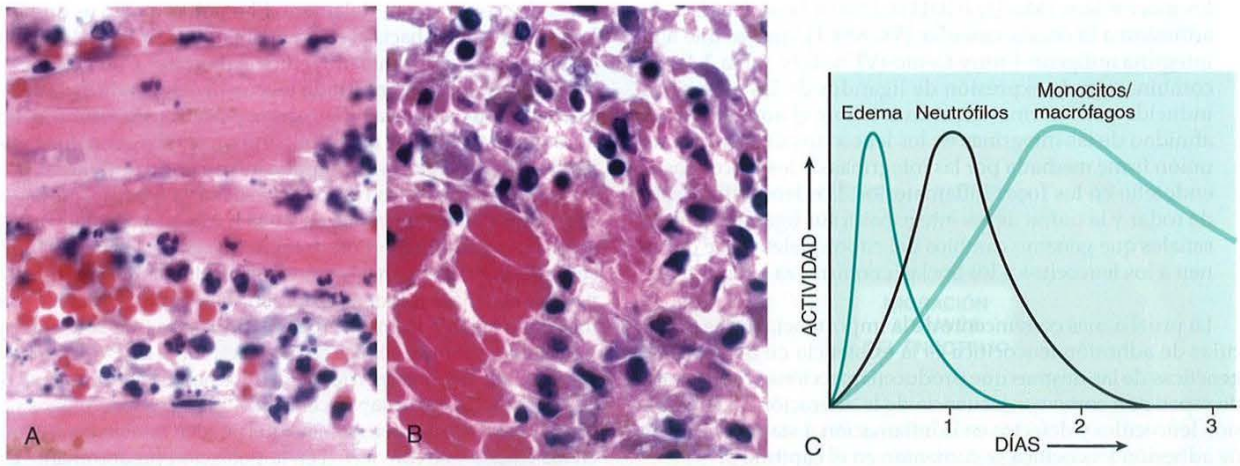


Figura 3.5 Naturaleza de los infiltrados leucocíticos en las reacciones inflamatorias. Las microfotografías muestran una reacción inflamatoria del miocardio tras una necrosis isquémica (infarto). (A) Infiltrados iniciales (neutrófilos) y congestión de vasos sanguíneos. (B) Infiltrados celulares (mononucleares) tardíos. (C) Cinética aproximada del edema y la infiltración celular. Para simplificar, el edema se muestra como una respuesta transitoria aguda, aunque pueden producirse varias ondas de edema tardío e infiltración neutrófila.

Fagocitosis y eliminación del agente lesivo

El reconocimiento de los microbios y las células muertas induce varias respuestas en los leucocitos, que de forma conjunta se llaman *activación de los leucocitos* (fig. 3.6). Cuando se reclutan los leucocitos al foco infeccioso o de daño tisular (sobre todo los neutrófilos y los monocitos), se deben activar para que realicen sus funciones. Esto tiene sentido porque, aunque queremos que nuestro sistema defensivo vigile nuestro cuerpo de forma constante, sería un derroche mantenerlo en un alto nivel de alerta y consumo de energía antes de que se les necesite de verdad. Las respuestas funcionales más importantes para la destrucción de los microbios y otros agentes lesivos son la fagocitosis y la destrucción

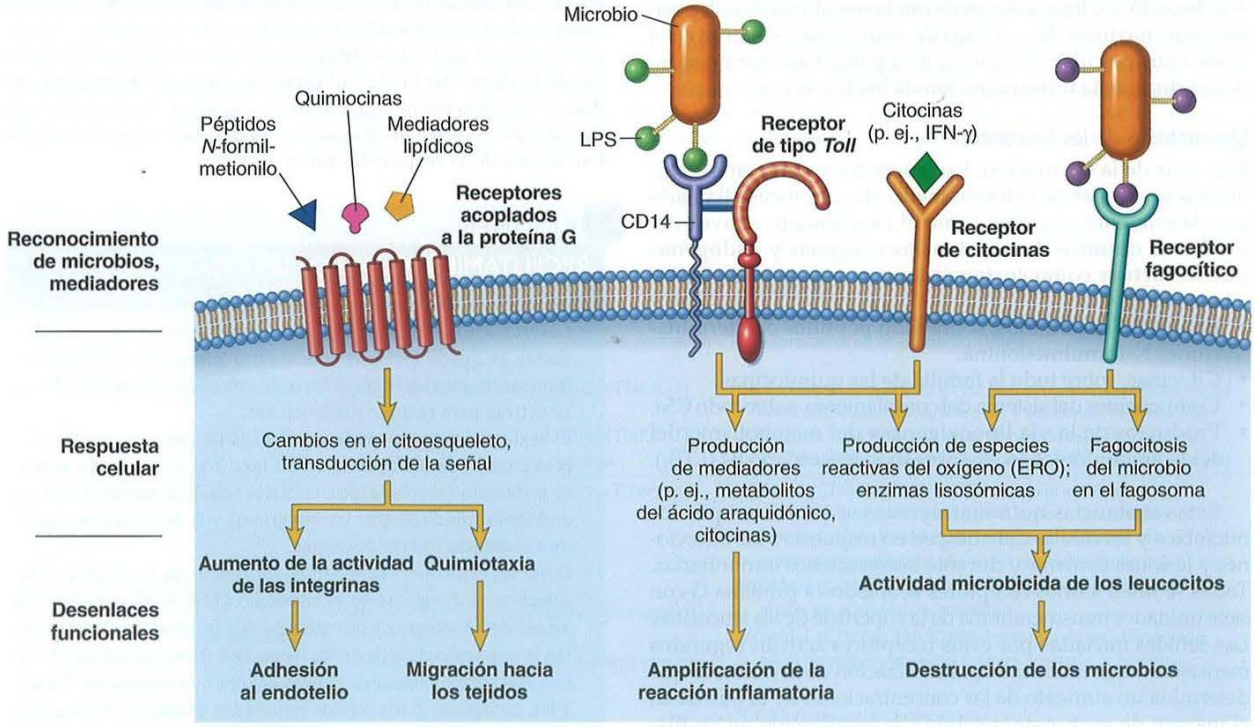


Figura 3.6 Activación de los leucocitos. Los distintos tipos de receptores de superficie de los leucocitos reconocen distintos agonistas. Tras ser estimulados, los receptores inician respuestas que median las funciones de los leucocitos. Solo se muestran algunos de los receptores (v. detalles en el texto). Los LPS se unen primero a la proteína transportadora de LPS circulante (no se muestra). *IFN-γ*, interferón γ; *LPS*, lipopolisacárido.

booksmedicos.org

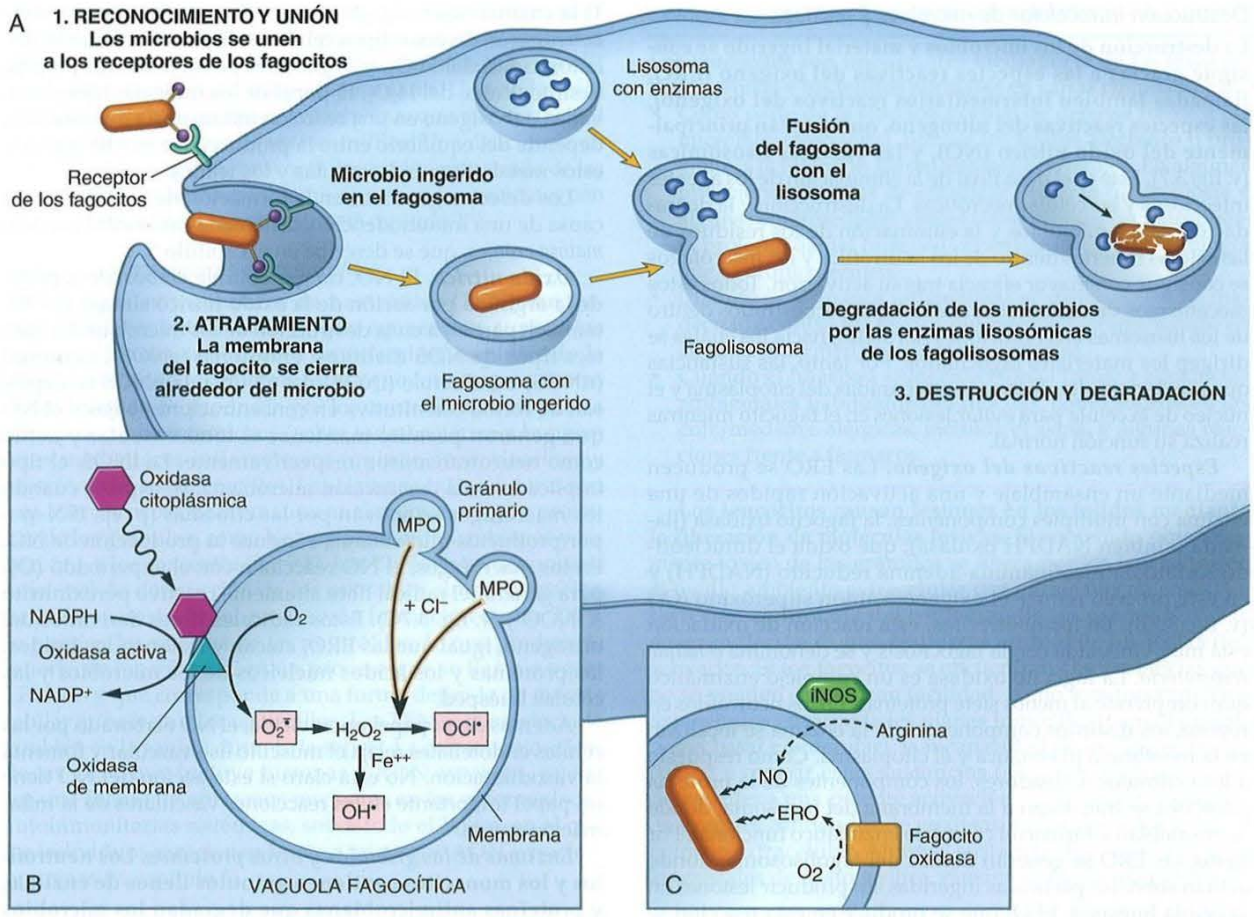


Figura 3.7 Fagocitosis y destrucción intracelular de los microbios. (A) La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica la unión a los receptores de la membrana del leucocito, el atrapamiento y la fusión de las vacuolas fagocíticas con los lisosomas. Esto se sigue de la destrucción de las partículas ingeridas dentro de los fagolisosomas por enzimas lisosómicas y especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. (B) En los fagocitos activados, los componentes citoplásmicos de la enzima fagocito oxidasa se ensamblan en la membrana del fagosoma para confirmar la enzima activa, que cataliza la conversión del oxígeno en superóxido (O_2^-) y H_2O_2. La mieloperoxidasa, presente en los gránulos de los neutrófilos, convierte el H_2O_2 en hipoclorito. (C) Las especies reactivas del oxígeno (ERO) y el óxido nítrico (NO) microbicidas destruyen los microbios ingeridos. Durante la fagocitosis, se puede liberar el contenido de los gránulos hacia los tejidos extracelulares (no se muestra). *iNOS*, NO sintasa inducible; *MPO*, mieloperoxidasa.

intracelular. Otras respuestas adicionales ayudan en las funciones defensivas de la inflamación y pueden contribuir a sus consecuencias lesivas.

Fagocitosis

La fagocitosis implica tres pasos secuenciales: 1) reconocimiento y unión de la partícula que se debe ingerir por el leucocito; 2) atrapamiento, con posterior formación de una vacuola fagocítica, y 3) destrucción o degradación del material ingerido (fig. 3.7). Estos pasos se ponen en marcha mediante la activación de los fagocitos por los microbios, residuos necróticos y diversos mediadores.

Reconocimiento por receptores fagocíticos. Los receptores de manosa, los receptores barredores y los receptores de diversas opsoninas se unen a los microbios y los ingieren. El receptor de manosa del macrófago es una lectina, que se une a residuos terminales de tipo manosa y fucosa en las glucoproteínas y los glucolípidos. Estos azúcares forman típicamente parte de las moléculas presentes en las paredes de las células microbianas, mientras que las glucoproteínas y los glucolípidos de las células de los mamíferos contienen ácido siálico o N-acetilgalactosamina. Por tanto, el receptor de manosa reconoce los microbios, pero no las células del huésped. Los receptores barredores se unen e ingieren partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y diversos microbios. La eficiencia de la fagocitosis aumenta mucho cuando los microbios se opsonizan (recubren) por unas proteínas específicas (opsoninas) para las cuales los fagocitos expresan receptores de alta afinidad. Las principales opsoninas son los anticuerpos inmunoglobulinas (Ig) G, el producto de degradación C3b de la activación del complemento y algunas lectinas plasmáticas, sobre todo las lectinas ligadoras de manosa, todas las cuales se reconocen por receptores específicos de los leucocitos.

Atrapamiento. Cuando una partícula se liga a los receptores de los fagocitos, se produce una extensión de su citoplasma (seudópodos) alrededor de la misma y la membrana plasmática se separa para formar una vesícula citosólica (fagosoma), que la rodea. Posteriormente, el fagosoma se fusiona con el lisosoma, lo que determina la descarga del contenido del lisosoma al fagolisosoma (v. fig. 3.7). Durante este proceso, el fagocito libera el contenido de los gránulos al espacio extracelular, de forma que provoca lesiones en las células normales vecinas inocentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Destrucción intracelular de microbios y residuos

La destrucción de los microbios y material ingerido se consigue gracias a las especies reactivas del oxígeno (ERO, llamadas también intermediarios reactivos del oxígeno), las especies reactivas del nitrógeno, que derivan principalmente del óxido nítrico (NO), y las enzimas lisosómicas (v. fig. 3.7). Este es el paso final de la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas. La destrucción y la degradación de los microbios y la eliminación de los residuos de las células muertas dentro de los neutrófilos y los macrófagos se consigue con mayor eficacia tras su activación. Todos estos mecanismos de destrucción suelen estar secuestrados dentro de los lisosomas en condiciones normales, hacia los cuales se dirigen los materiales fagocitados. Por tanto, las sustancias que pueden resultar lesivas son separadas del citoplasma y el núcleo de la célula para evitar lesiones en el fagocito mientras realiza su función normal.

Especies reactivas del oxígeno. Las ERO se producen mediante un ensamblaje y una activación rápidos de una enzima con múltiples componentes, la fagocito oxidasa (llamada también NADPH oxidasa), que oxida el dinucleótido fosfato de nicotinamida-adenina reducido (NADPH) y en este proceso reduce el oxígeno a anión superóxido (O_2^-) (v. fig. 3.7B). En los neutrófilos, esta reacción de oxidación está muy vinculada con la fagocitosis y se denomina *estallido respiratorio*. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático que comprende al menos siete proteínas. En los neutrófilos en reposo, los distintos componentes de la enzima se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma. Como respuesta a los estímulos activadores, los componentes de la proteína citosólica se translocan a la membrana del fagosoma, donde se ensamblan y forman el complejo enzimático funcional. Por tanto, las ERO se generan dentro del fagolisosoma, donde actúan sobre las partículas ingeridas sin producir lesiones en la célula huésped. El O_2^- que se produce en esta reacción se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), principalmente mediante dismutación espontánea, que es un proceso de oxidación y reducción simultáneas. El H_2O_2 no puede matar a los microbios de forma eficiente por sí mismo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima *mieloperoxidasa* (MPO), que, en presencia de un haluro como Cl^-, convierte H_2O_2 en hipoclorito (OCl_2^-, el ingrediente activo de la lejía doméstica). Este último es un potente antimicrobiano, que destruye los microbios por *halogenización* (proceso en el cual el haluro se une de forma covalente a los elementos celulares) o por *oxidación* de las proteínas y los lípidos (peroxidación lipídica). El sistema H_2O_2-MPO-haluro es el sistema bactericida más eficiente de los neutrófilos. A pesar de todo, la deficiencia hereditaria de MPO solo produce un aumento modesto de la susceptibilidad a las infecciones, lo que pone de manifiesto que los mecanismos microbicidas de los leucocitos son redundantes. El H_2O_2 también se convierte en radical hidroxilo (OH•), otro potente agente destructivo. Como se comentó en el capítulo 2, estos radicales libres derivados del oxígeno se unen a los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos celulares y de este modo destruyen las células, como los microbios.

Los radicales derivados del oxígeno se pueden liberar a nivel extracelular de los leucocitos tras la exposición a los microbios, las quimiocinas y los complejos antígeno-anticuerpo o después de una provocación fagocítica. Estas ERO están implicadas en las lesiones tisulares que se asocian a la inflamación.

El suero, los líquidos tisulares y las células del huésped tienen *mecanismos antioxidantes* que protegen frente a estos radicales derivados del oxígeno potencialmente dañinos. Estos antioxidantes se analizan en el capítulo 2; incluyen: 1) la enzima *superóxido dismutasa*, que se encuentra o puede activarse en diversos tipos celulares; 2) la *catalasa* que inhibe la toxicidad del H_2O_2, y 3) *glutatión peroxidasa*, otro potente desintoxicante del H_2O_2. El papel de los radicales libres derivados del oxígeno en una reacción inflamatoria determinada depende del equilibrio entre la producción e inactivación de estos metabolitos en las células y los tejidos.

Los defectos genéticos en la formación de las ERO son la causa de una inmunodeficiencia llamada *enfermedad granulomatosa crónica*, que se describe en el capítulo 5.

Óxido nítrico. El NO, un gas soluble elaborado a partir de la arginina por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), también participa en la destrucción de los microbios. Existen tres tipos de NOS distintos: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e inducible (iNOS). La eNOS y la nNOS se expresan de forma constitutiva en concentraciones bajas y el NO que generan permite mantener el tono vascular y actúa como neurotransmisor, respectivamente. La iNOS, el tipo implicado en la destrucción microbiana, se expresa cuando los macrófagos se activan por las citocinas (p. ej., IFN-γ) o por productos microbianos e induce la producción de NO. En los macrófagos, el NO reacciona con el superóxido (O_2^-) para generar el radical libre altamente reactivo peroxinitrito ($ONOO^•$) (v. fig. 3.7C). Estos radicales libres derivados del nitrógeno, igual que las ERO, atacan y lesionan los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos de los microbios y las células huésped.

Además de su papel microbicida, el NO elaborado por las células endoteliales relaja el músculo liso vascular y fomenta la vasodilatación. No está claro si esta acción del NO tiene un papel importante en las reacciones vasculares de la inflamación aguda.

Enzimas de los gránulos y otras proteínas. **Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos llenos de enzimas y proteínas antimicrobianas que degradan los microbios y los tejidos muertos y pueden contribuir a las lesiones tisulares.** Estos gránulos son secretores activos y por eso se diferencian de los lisosomas clásicos. Los neutrófilos tienen dos tipos principales de gránulos. Los gránulos más pequeños *específicos* (o secundarios) contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Los gránulos *azurófilos* (o primarios) más grandes contienen MPO, factores bactericidas (como las defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3). Las vesículas fagocíticas que contienen material englobado pueden fusionarse con estos gránulos (y con los lisosomas, como se describe más adelante) y se destruye el material ingerido. Además, ambos tipos de gránulos pueden sufrir exocitosis (desgranulación), con la consiguiente liberación extracelular del contenido de los gránulos.

Las distintas enzimas de los gránulos realizan distintas funciones. Las *proteasas ácidas* degradan las bacterias y los residuos celulares dentro de los fagolisosomas, que se acidifican por las bombas de protones unidas a la membrana. Las *proteasa neutras* pueden degradar diversos componentes extracelulares, como el colágeno, la membrana basal, la fibrina, la elastina y el cartílago, lo que produce la destrucción tisular que se observa en los procesos inflamatorios. La elastasa de los neutrófilos combate las infecciones mediante la degradación de los factores de virulencia de las bacterias. Los macrófagos también contienen hidrolasas ácidas, colagenasas, elastasas, fosfolipasas y activador del plasminógeno.

Dados los efectos destructivos de las enzimas de los gránulos, la infiltración inicial por leucocitos puede potenciar

booksmedicos.org

la aparición de más inflamación porque produce lesiones de los tejidos si no se controla. Sin embargo, estas proteasas lesivas normalmente se controlan por un sistema de *antiproteasas* en el suero y los líquidos tisulares. Una de las más destacadas de estas es la α_1-antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. Una deficiencia de estos inhibidores puede provocar una acción mantenida de las proteasas de los leucocitos, como ocurre en los pacientes con una deficiencia de α_1-antitripsina (v. capítulo 13).

Trampas extracelulares de neutrófilos

Las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN) son tramas fibrilares extracelulares que concentran sustancias antimicrobianas en los focos de infección, impidiendo la diseminación de los microbios porque los atrapan dentro de las fibrillas. Se producen por los neutrófilos en respuesta a los patógenos infecciosos (sobre todo bacterias y hongos) y los mediadores inflamatorios (quimiocinas, citocinas y proteínas del complemento). Las trampas extracelulares son una trama viscosa de cromatina nuclear, que se liga a proteínas de los gránulos, como los péptidos antimicrobianos y las enzimas, y los concentra (fig. 3.8). Las TEN son un mecanismo adicional de destrucción de los microbios sin participación de la fagocitosis. En el proceso de formación de las TEN, se pierden los núcleos de los neutrófilos, lo que produce la muerte de los mismos, en un proceso que se llama a veces TENosis y que corresponde a una forma definida de muerte celular que afecta a los neutrófilos. Las TEN se han detectado también en la sangre durante la sepsis. La cromatina nuclear de las TEN, que incluye histonas y ADN asociado, puede ser una fuente de antígenos nucleares en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, sobre todo el lupus, en el que los individuos reaccionan frente a su propio ADN y nucleoproteínas (v. capítulo 5).

Lesión tisular mediada por leucocitos

Los leucocitos son importantes mediadores de las lesiones de las células y los tejidos normales en varias circunstancias:

- Como parte de la reacción normal de defensa frente a los microbios infecciosos, porque los tejidos afectados o próximos a la infección sufren lesiones colaterales. En algunas infecciones difíciles de erradicar, como la tuberculosis y algunas enfermedades víricas como la hepatitis, la respuesta prolongada del huésped contribuye más a la patología que el propio germen.
- Cuando la respuesta inflamatoria se dirige de forma inadecuada contra los tejidos del huésped, como sucede en algunas enfermedades autoinmunitarias.
- Cuando el huésped «hiperreacciona» frente a sustancias ambientales habitualmente inocuas, como sucede en las enfermedades alérgicas, incluida el asma, y algunas reacciones frente a fármacos.

Los leucocitos causan lesiones en los tejidos mediante la liberación de moléculas lesivas. El contenido potencialmente tóxico de los gránulos se libera por los leucocitos en el medio ambiente extracelular por varios mecanismos. La secreción controlada del contenido de los gránulos tras la desgranulación es una respuesta normal de los leucocitos activados. Si los fagocitos se encuentran con sustancias que no se pueden digerir con facilidad, como inmunocomplejos depositados en superficies planas inmóviles (como la membrana basal glomerular), la incapacidad de los leucocitos de rodear e ingerir estas sustancias («fagocitosis frustrada») desencadena una potente activación y también la liberación de grandes cantidades de enzimas de los gránulos hacia el entorno extracelular. Algunas sustancias fagocitadas, como los cristales de urato y sílice, pueden dañar la membrana de

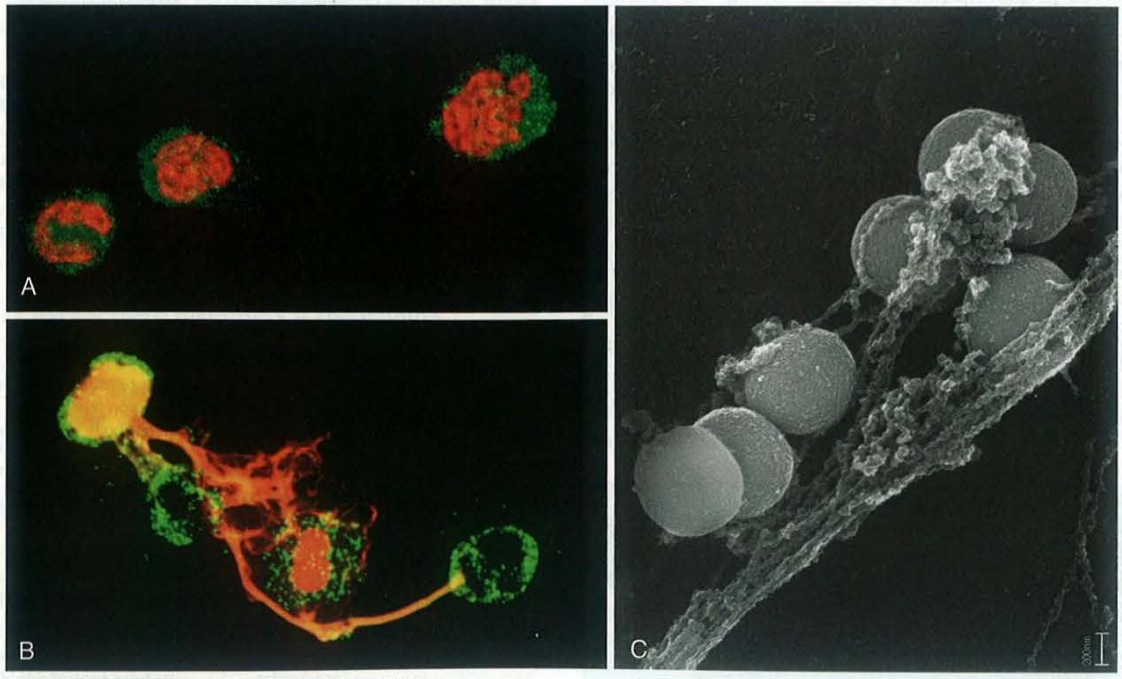


Figura 3.8 Trampas extracelulares de neutrófilos (TEN). (A) Neutrófilos sanos con núcleos teñidos de rojo y citoplasma de verde. (B) Liberación de material nuclear de los neutrófilos (obsérvese que dos han perdido el núcleo), formando trampas extracelulares. (C) Microfotografía electrónica de bacterias (estafilococos) atrapadas en las TEN. *(Tomado de Brinkmann V, Zychlinsky A: Benefi cial suicide: why neutrophils die to make NETs,* Nat Rev Microbiol *5:577, 2007, con autorización.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los fagolisosomas y también permiten la liberación de los contenidos lesivos.

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Además de eliminar los microbios y las células muertas, los leucocitos activados realizan otras funciones en la defensa del huésped. Es importante recordar que estas células, sobre todo los macrófagos, producen citocinas, que pueden amplificar o limitar las reacciones inflamatorias; factores de crecimiento, que estimulan la proliferación de las células endoteliales y los fibroblastos y la síntesis de colágeno; y enzimas que remodelan los tejidos conjuntivos. Estas actividades causan que los macrófagos tengan un papel central en la organización de la inflamación crónica y la reparación tisular cuando la inflamación ha desaparecido. Estas funciones de los macrófagos se comentan más adelante en este capítulo.

En este análisis de la inflamación aguda nos centraremos en la importancia de los neutrófilos y los macrófagos. Sin embargo, está claro que algunos linfocitos T, que son células propias de la inmunidad adaptativa, también contribuyen a la inflamación aguda. Las más importantes de estas células son las productoras de la citocina IL-17 (denominadas «linfocitos T_H17»), que se comentan en detalle en el capítulo 5. La IL-17 induce la secreción de quimiocinas que reclutan a otros leucocitos. Cuando no existe una respuesta eficaz de T_H17, los individuos pueden sufrir infecciones bacterianas y micóticas y los abscesos cutáneos que presentan serán «abscesos fríos», porque no tienen las características clásicas de la inflamación aguda, como calor y enrojecimiento.

Terminación de la respuesta inflamatoria aguda

Este potente sistema de defensa del huésped con capacidad inherente de producir lesiones tisulares exige unos estrechos controles para reducir los daños. En parte, la inflamación se reduce cuando el agente lesivo se elimina sencillamente porque los mediadores de la inflamación se producen en picos rápidos, solo mientras el estímulo persiste, tienen semividas cortas y se degradan tras ser liberados. Los neutrófilos tienen semividas cortas y mueren por apoptosis unas horas o hasta 1 día o 2 después de salir de la sangre. Además, cuando se desarrolla la inflamación, el propio proceso activa diversas señales de interrupción que terminan de forma activa la reacción. Estos mecanismos de interrupción activos incluyen un cambio en el tipo de metabolitos del ácido araquidónico producidos, que pasan de leucotrienos proinflamatorios a lipoxinas antiinflamatorias (se describen más adelante), y la liberación de citocinas antiinflamatorias, incluidos el factor de crecimiento transformador β (TGF-β) e IL-10, elaborados en los macrófagos y otras células. Otros mecanismos de control que se han confirmado a nivel experimental son los impulsos neurales (descarga colinérgica), que inhiben la producción de TNF en los macrófagos.

RESUMEN

ACTIVACIÓN DE LEUCOCITOS Y ELIMINACIÓN DE AGENTES AGRESORES

- Los leucocitos pueden eliminar los microbios y las células muertas mediante fagocitosis, seguida por la destrucción en los fagolisosomas.
- La destrucción se debe a radicales libres (ERO, NO), generados en los leucocitos activados y por las enzimas de los gránulos.
- Los neutrófilos pueden extruir el contenido nuclear para formar unas redes extracelulares que atrapan y destruyen los microbios.
- Las enzimas de los gránulos pueden liberarse al entorno extracelular.
- Los mecanismos que permiten eliminar los microbios y las células muertas (el papel fisiológico de la inflamación) también pueden dañar los tejidos normales (las consecuencias patológicas de este proceso).
- Los mediadores antiinflamatorios terminan la reacción inflamatoria aguda cuando deja de ser necesaria.

MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Los mediadores de la inflamación son las sustancias que inician y regulan las reacciones inflamatorias. Aunque el alumno ocupado puede encontrar la lista de mediadores aterradora (¡igual que los profesores!), es importante recordar que este conocimiento ha permitido diseñar un gran arsenal de fármacos antiinflamatorios que son empleados por muchas personas todos los días y que incluyen algunos fármacos tan conocidos como el ácido acetilsalicílico o el paracetamol. Los mediadores más importantes de la inflamación aguda son las aminas vasoactivas, los productos lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos), las citocinas (incluidas las quimiocinas) y los productos de la activación del complemento (tabla 3.5). Empezaremos con un resumen de las propiedades generales de los mediadores de la inflamación, para luego comentar algunas de las moléculas más importantes.

Tabla 3.5 Principales mediadores de la inflamación

Mediador	Origen	Acción
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxia, adhesión y activación leucocítica
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Local: activación endotelial (expresión de moléculas de adhesión). Sistémica: fiebre, alteraciones metabólicas, hipotensión (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxia, activación de leucocitos
Factor activador de las plaquetas	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adhesión leucocítica, quimiotaxia, desgranulación, estallido oxidativo
Complemento	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxia y activación de leucocitos, destrucción directa de una diana (complejo de ataque de la membrana), vasodilatación (estimulación de mastocitos)
Cininas	Plasma (producidas en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación, dolor

booksmedicos.org

- **Los mediadores pueden producirse localmente por las células en el foco de la inflamación o proceder de precursores inactivos circulantes que se activan en el foco de la inflamación.** Los *mediadores derivados de las células* se liberan con rapidez desde los gránulos intracelulares (p. ej., aminas) o se sintetizan *de novo* (p. ej., prostaglandinas, leucotrienos, citocinas) en respuesta a un estímulo. **Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda son los macrófagos tisulares, las células dendríticas y los mastocitos,** pero las plaquetas, los neutrófilos, las células endoteliales y la mayor parte de los epitelios también pueden elaborar algunos de estos mediadores si son inducidos. Por tanto, los mediadores de origen celular son importantes sobre todo en las reacciones frente a agentes lesivos en los tejidos. Los *mediadores de origen plasmático* (p. ej., proteínas del complemento) existen en la circulación como precursores inactivos que tienen que ser activados, habitualmente mediante una serie de procesos de digestión proteolítica que les permiten adquirir sus propiedades biológicas. Se producen principalmente en el hígado, son efectivos frente a los microbios circulantes y también pueden ser reclutados hacia los tejidos.
- **Los mediadores activos se producen solo en respuesta a diversas moléculas que estimulan la inflamación, incluidos los productos microbianos y sustancias liberadas de las células necróticas.** Muchos de estos estímulos activan receptores bien definidos y vías de transmisión de señales, como se ha descrito antes. La habitual necesidad de que existan microbios o tejidos muertos como estímulo de inicio permite garantizar que la inflamación solo se active donde y cuando sea precisa.
- **La mayor parte de los mediadores duran poco.** Con rapidez se degradan o inactivan por enzimas o son barridos o inhibidos por cualquier otro mecanismo. Se trata de un sistema de control y equilibrio que regula las acciones de los mediadores. Estos mecanismos incorporados de control se comentan en cada clase de mediador.
- **Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores.** Por ejemplo, los productos de la activación del complemento estimulan la liberación de la histamina y la citocina TNF actúa sobre las células endoteliales para estimular la producción de otra citocina, la IL-1, y muchas quimiocinas. Los mediadores secundarios pueden realizar las mismas acciones que los mediadores iniciales, pero también podrían realizar acciones distintas e incluso contrapuestas, de forma que generan un mecanismo para amplificar o, en algunos casos, contrarrestar la acción del mediador inicial.

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina

Las dos aminas vasoactivas más importantes, que reciben este nombre por sus importantes acciones sobre los vasos, son la *histamina* y la *serotonina*. Se almacenan como moléculas preformadas en las células y por eso son uno de los primeros mediadores que se liberan durante la inflamación. Las principales fuentes de histamina son los mastocitos, que normalmente se encuentran en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos. La histamina se encuentra también en los basófilos y las plaquetas de la sangre. Se almacena en los gránulos de los mastocitos y se libera mediante desgranulación en respuesta a diversos estímulos, que incluyen: 1) lesiones físicas, como traumatismos, frío o calor, por mecanismos desconocidos; 2) unión de los anticuerpos a los mastocitos, que son la base de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgica) (v. capítulo 5), y 3) productos del complemento, llamados *anafilotoxinas* (C3a y C5a), como se describe más adelante. Los anticuerpos y productos del complemento se unen a receptores específicos en los mastocitos y activan vías de transmisión de señales que inducen una desgranulación rápida. Los neuropéptidos (p. ej., sustancia P) y las citocinas (IL-1, IL-8) también pueden estimular la liberación de histamina.

La histamina produce dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. La histamina se considera el principal mediador de la fase transitoria inmediata de aumento de la permeabilidad vascular, porque produce hendiduras interendoteliales en las vénulas poscapilares, como se ha comentado anteriormente. Sus efectos vasoactivos son mediados principalmente por la unión a receptores, llamados receptores H_1, en las células endoteliales de la microvasculatura. Los fármacos antihistamínicos que se suelen utilizar en el tratamiento de algunas reacciones inflamatorias, como las alergias, son antagonistas del receptor H_1 que se unen al receptor y lo bloquean. La histamina también produce contracción de algunos músculos lisos, pero los leucotrienos son, como se describe luego, mucho más potentes y tienen importancia porque produce espasmo en el músculo bronquial, por ejemplo en el asma.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado presente en las plaquetas y algunas células neuroendocrinas, como el tubo digestivo, y en los mastocitos de los roedores, pero no en las personas. Su función principal es como neurotransmisor en el tubo digestivo. También es vasoconstrictor, pero la importancia de este efecto en la inflamación no está clara.

Metabolitos del ácido araquidónico

Los mediadores lipídicos *prostaglandinas* y *leucotrienos* se producen a partir del ácido araquidónico presente en los fosfolípidos de las membranas y estimulan las reacciones vasculares y celulares en la inflamación aguda. El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos que se obtiene de la dieta o por la conversión del ácido graso esencial ácido linoleico. La mayor parte del ácido araquidónico celular se esterifica e incorpora a los fosfolípidos de la membrana. Los estímulos mecánicos, químicos y físicos y otros mediadores (p. ej., C5a) potencian la liberación del ácido araquidónico de las membranas mediante la activación de las fosfolipasas celulares, principalmente la fosfolipasa A_2. Tras liberarse de la membrana, el ácido araquidónico se convierte con rapidez en mediadores bioactivos. Estos mediadores, llamados también *eicosanoides* (porque derivan de los ácidos grasos de 20 carbonos; en griego *eicosa* = 20), se sintetizan por dos clases principales de enzimas: ciclooxigenasas (que generan prostaglandinas) y lipooxigenasas (que producen leucotrienos y lipoxinas) (fig. 3.9). Los eicosanoides se unen a receptores acoplados a proteína G en muchos tipos celulares y pueden mediar prácticamente todos los pasos de la inflamación (tabla 3.6).

Prostaglandinas

Las *prostaglandinas* (PG) se producen por los mastocitos, los macrófagos, las células endoteliales y muchos otros tipos celulares y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Se generan por las acciones de dos *ciclooxigenasas* llamadas COX-1 y COX-2. La COX-1 se produce en respuesta a los estímulos inflamatorios y también se expresa de forma constitutiva en la mayor parte de los tejidos, donde realiza una función homeostática (p. ej., equilibrio hídrico y electrolítico en los riñones, citoprotección

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

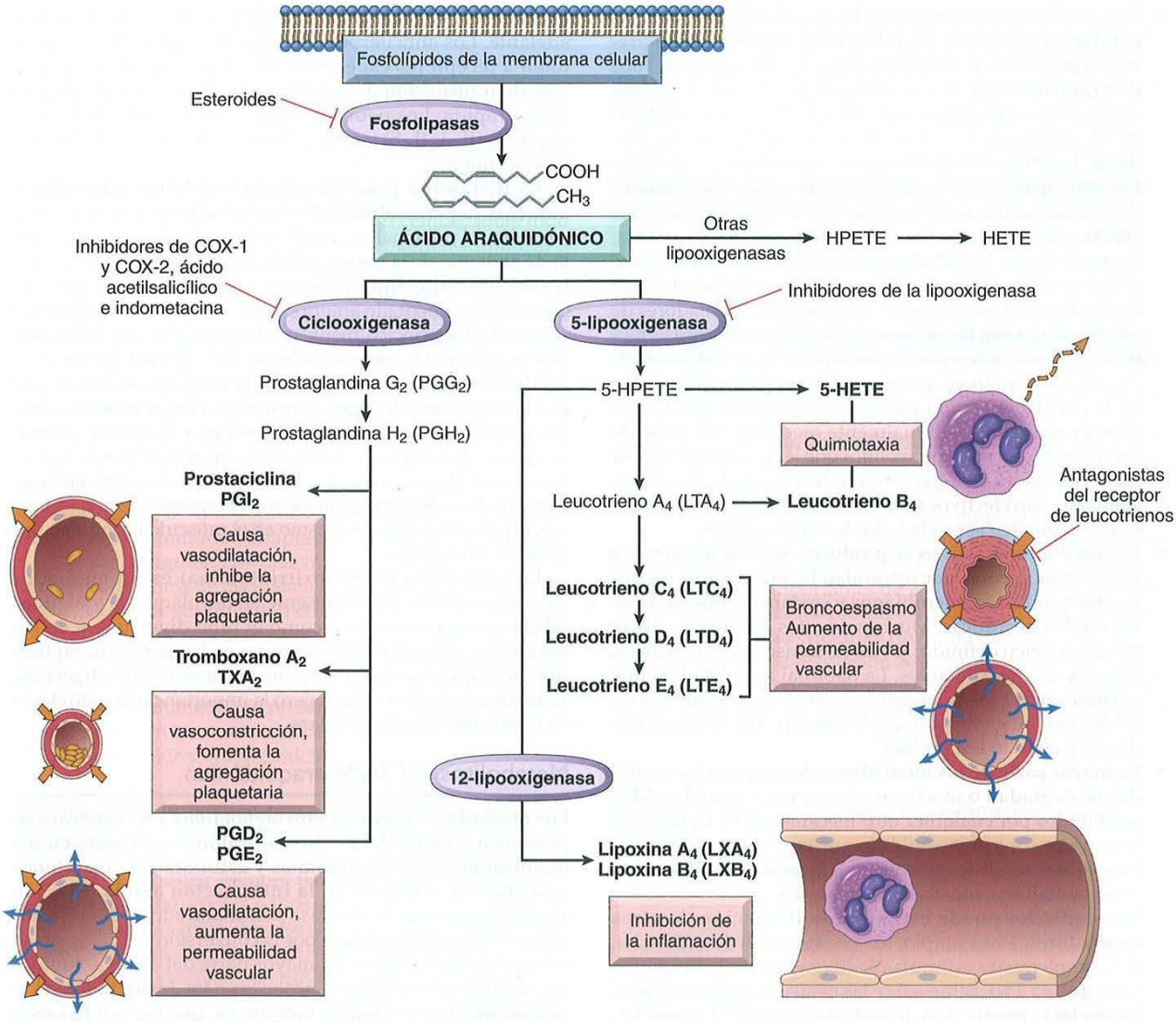


Figura 3.9 Producción de metabolitos del AA y su papel en la inflamación. Los antagonistas con utilidad clínica de los distintos receptores y enzimas están indicados en *rojo*. Aunque los antagonistas del receptor de leucotrienos inhiben todas las acciones de los leucotrienos, en la práctica clínica se emplean para el tratamiento del asma, como se muestra. *COX-1*, *COX-2*, ciclooxigenasas 1 y 2; *HETE*, ácido hidroxieicosatetraenoico; *HPETE*, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.

en el tubo digestivo). Por el contrario, la COX-2 se induce por estímulos inflamatorios y genera las PG que participan en las reacciones inflamatorias, pero en la mayor parte de los tejidos normales su concentración es baja o nula.

Tabla 3.6 Principales acciones de los metabolitos del ácido araquidónico en la inflamación

Acción	Eicosanoides
Vasodilatación	Prostaglandinas PGI_2 (prostaciclina), PGE_1, PGE_2, PGD_2
Vasoconstricción	Tromboxano A_2, leucotrienos C_4, D_4, E_4
Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, adhesión leucocítica	Leucotrieno B_4
Contracción del músculo liso	Prostaglandinas PGC_4, PGD_4, PGE_4

Las prostaglandinas reciben este nombre por sus características estructurales con una letra (p. ej., PGD, PGF, PGG y PGH) y un número en subíndice (p. ej., 1, 2), que indica el número de dobles enlaces en el compuesto. Las prostaglandinas más importantes en la inflamación son PGE_2, PGD_2, PGF_{2a}, PGI_2 (prostaciclina) y TXA_2 (tromboxano A_2), cada una de las cuales se genera por la acción de una enzima específica sobre un producto intermedio de la vía. Algunas de estas enzimas tienen una distribución tisular y funciones limitadas.

- La PGD_2 es la principal prostaglandina elaborada por los mastocitos; junto con PGE_2 (con una distribución más amplia), produce vasodilatación y aumenta la permeabilidad de las vénulas poscapilares, de forma que potencia la exudación y provoca edema. La PGD_2 también atrae a los neutrófilos.
- Las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintasa, responsable de la síntesis de TXA_2, el principal eicosanoide de las plaquetas. El TXA_2 es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor y fomenta la trombosis.

booksmedicos.org

- Por el contrario, el endotelio vascular contiene prostaciclina sintasa, responsable de la formación de prostaciclina (PGI_2) y su producto final estable PGF_{1a}. La prostaciclina es un vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria, de forma que evita la formación de trombos en las células endoteliales normales. Se ha relacionado un desequilibrio entre el tromboxano y las prostaciclinas en la trombosis de las arterias coronarias y cerebrales (v. capítulo 4).
- Además de sus efectos locales, las prostaglandinas están implicadas en la patogenia del *dolor* y la *fiebre*, dos manifestaciones sistémicas frecuentes de la inflamación. La PGE_2 determina que la piel sea hipersensible a los estímulos dolorosos y produce fiebre durante las infecciones (se describe más adelante).

Leucotrienos

Los *leucotrienos* se producen en los leucocitos y mastocitos por la acción de la lipooxigenasa y están implicados en las reacciones vasculares y del músculo liso y el reclutamiento de leucocitos. La síntesis de leucotrienos implica muchos pasos, el primero de los cuales genera el leucotrieno A_4 (LTA_4), que a su vez origina LTB_4 o LTC_4. El LTB_4 se produce por los neutrófilos y algunos macrófagos y es un potente quimiotáctico y activador de los neutrófilos, que provoca la agregación y la adhesión de las células al endotelio venular, la formación de ERO y la liberación de enzimas lisosómicas. El leucotrieno que contiene cisteinilo LTC_4 y sus metabolitos, LTD_4 y LTE_4, se producen principalmente por los mastocitos y provocan una intensa vasoconstricción, broncoespasmo (importante en el asma) y aumento de la permeabilidad venular.

Lipoxinas

Las *lipoxinas* también se generan a partir del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa, pero, a diferencia de las prostaglandinas y los leucotrienos, las lipoxinas suprimen la inflamación porque inhiben el reclutamiento de los leucocitos. Inhiben la quimiotaxia de los neutrófilos y la adhesión al endotelio. También son especiales en que las dos poblaciones celulares son necesarias para la biosíntesis transcelular de estos mediadores. Los leucocitos, sobre todo los neutrófilos, producen productos intermedios en la síntesis de lipoxina, que luego se convierten a lipoxinas por la interacción entre las plaquetas y los leucocitos.

Inhibidores farmacológicos de las prostaglandinas y los leucotrienos

La importancia de los eicosanoides en la inflamación ha llevado a tratar de desarrollar fármacos que inhiban su producción o acciones y de este modo consigan suprimir la inflamación. Estos fármacos antiinflamatorios incluyen:

- **Inhibidores de la ciclooxigenasa,** que incluyen ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno. Inhiben la COX-1 y la COX-2 y de este modo bloquean toda la síntesis de prostaglandinas (lo que explica su eficacia para tratar el dolor y la fiebre); el ácido acetilsalicílico consigue este efecto mediante una inhibición irreversible de las ciclooxigenasas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son una nueva clase de fármacos que tienen una potencia 200-300 veces superior para bloquear la COX-2 que la COX-1. Se ha generado mucho interés en la COX-2 como posible diana terapéutica por la posibilidad de que la COX-1 sea responsable de la producción de las prostaglandinas implicadas tanto en la inflamación como en las funciones fisiológicas, como la protección de las células epiteliales gástricas de las lesiones asociadas al ácido, mientras que la COX-2 genera prostaglandinas que solo participan en la inflamación. Si esta opción fuera real, los inhibidores selectivos de la COX-2 deberían ser antiinflamatorios, pero no tendrían la toxicidad de los inhibidores no selectivos, como las úlceras gástricas. Sin embargo, estas diferencias no son absolutas, dado que la COX-2 también parece tener un papel en la homeostasis normal. Además, los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden aumentar el riesgo de accidente cerebral vascular y de complicaciones cardiovasculares, posiblemente porque alteran la producción de prostaciclina (PGI_2) por las células endoteliales, que evita la trombosis, al tiempo que conserva intacta la producción plaquetaria de TXA_2 mediada por la COX-1 y que induce la agregación plaquetaria. Por eso, la inhibición selectiva de la COX-2 puede desequilibrar el equilibrio hacia la trombosis vascular, sobre todo cuando se combina con otros factores que aumentan el riesgo de trombosis. A pesar de todo, estos fármacos se emplean en individuos sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en los que los beneficios de estos fármacos superan a los riesgos.
- **Inhibidores de la lipooxigenasa.** La 5-lipooxigenasa no se afecta por los AINE y se han desarrollado muchos inhibidores nuevos de esta vía enzimática. Los fármacos que inhiben la producción de leucotrienos (p. ej., zileutón) son útiles en el tratamiento del asma.
- Los **corticoesteroides** son antiinflamatorios de amplio espectro, que reducen la transcripción de los genes que codifican COX-2, fosfolipasa A_2, citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1 y TNF) e iNOS.
- Los **antagonistas del receptor de leucotrienos** bloquean los receptores de leucotrienos y evitan las acciones de los mismos. Estos fármacos (p. ej., montelukast) son útiles en el tratamiento del asma.

Citocinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas secretadas por muchos tipos celulares (principalmente linfocitos activados, macrófagos y células dendríticas, pero también en las células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo), que median y regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Por convenio, los factores de crecimiento que actúan sobre las células epiteliales y mesenquimatosas no se agrupan dentro de las citocinas. Las propiedades y funciones generales de las citocinas se comentan en el capítulo 5. A continuación revisamos las citocinas implicadas en la inflamación aguda (tabla 3.7).

Factor de necrosis tumoral e interleucina 1

El TNF y la IL-1 tienen papeles fundamentales en el reclutamiento de los leucocitos porque fomentan la adhesión de los leucocitos al endotelio y su migración a través de los vasos. Los macrófagos activados y las células dendríticas producen principalmente estas citocinas; el TNF también se produce por los linfocitos T y los mastocitos y algunas células epiteliales producen también IL-1. Los productos microbianos, los cuerpos extraños, las células necróticas y diversos estímulos inflamatorios adicionales pueden estimular la secreción de TNF e IL-1. La producción de TNF se induce por señales mediadas a través de TLR y otros sensores microbianos y la síntesis de IL-1 se estimula por las mismas señales, pero la generación de la forma con actividad biológica de esta citocina depende del inflamasoma, que se ha descrito antes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 3.7 Citocinas en la inflamación

Citocina	Orígenes principales	Principales acciones en la inflamación
En la inflamación aguda		
TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Estimula la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales y la secreción de otras citocinas; efectos sistémicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Similar a TNF; más participación en la fiebre
IL-6	Macrófagos, otras células	Efectos sistémicos (respuesta de fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, mastocitos, otros tipos celulares	Reclutamiento de los leucocitos a los focos inflamatorios; migración de las células en los tejidos normales
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos
En la inflamación crónica		
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Aumento de la producción de IFN-γ
IFN-γ	Linfocitos T, linfocitos NK	Activación de macrófagos (aumento de la capacidad de destruir microbios y células tumorales)
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos

Se enumeran las principales citocinas implicadas en las reacciones inflamatorias. Muchas otras citocinas desempeñan papeles menores en la inflamación. Existe un notable solapamiento entre las citocinas implicadas en la inflamación aguda y la crónica. En concreto, todas las citocinas que se enumeran en la inflamación aguda pueden participar en las reacciones inflamatorias crónicas.
IFN-γ, interferón γ; *IL-1*, interleucina 1; *NK*, citolítico natural; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

Las acciones de TNF e IL-1 contribuyen a las reacciones locales y sistémicas de la inflamación (fig. 3.10). Los papeles más importantes de estas citocinas en la inflamación son los siguientes:

- **Activación endotelial.** Tanto el TNF como la IL-1 actúan sobre el endotelio para inducir un espectro de cambios que se denominan *activación endotelial*. Estos cambios incluyen un aumento de expresión de las moléculas de adhesión endotelial, sobre todo E-selectinas y P-selectinas y los ligandos para las integrinas leucocíticas; un aumento de producción de diversos mediadores, incluidas otras citocinas y quimiocinas, y eicosanoides; y un aumento de la actividad procoagulante del endotelio.
- **Activación de los leucocitos y otras células.** El TNF aumenta la respuesta de los neutrófilos frente a otros estímulos, como la endotoxina bacteriana, y estimula la actividad microbicida de los macrófagos. La IL-1 activa la síntesis de colágeno por los fibroblastos y la proliferación de las células sinoviales y mesenquimatosas. La IL-1 y la IL-6 estimulan también la generación de un subtipo de linfocitos T colaboradores CD4+, que se llaman linfocitos T_H17, que se describen en detalle en el capítulo 5.
- **Respuesta de fase aguda sistémica.** La IL-1 y el TNF (y también la IL-6) inducen respuestas de fase aguda sistémicas asociadas a las infecciones o lesiones, entre las que se incluyen fiebre (descrita más adelante en este capítulo). También están implicados en la patogenia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que se debe a una infección bacteriana diseminada (sepsis) y otros trastornos graves, que se describen a continuación.
- El TNF regula el equilibrio energético porque fomenta el catabolismo de los lípidos y las proteínas y suprime el apetito. Por tanto, la producción mantenida de TNF contribuye a la *caquexia*, un estado patológico caracterizado por pérdida de peso, atrofia muscular y anorexia que se asocia a algunas infecciones crónicas y tumores malignos.

Como se ha comentado anteriormente, **los antagonistas del TNF han sido notablemente eficaces en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas,** sobre todo la artritis reumatoide, la psoriasis y algunos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal. Una complicación de este tratamiento es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones por micobacterias, que se debe a una menor capacidad de los macrófagos de matar los microbios intracelulares. Aunque muchas de las acciones del TNF y la IL-1 se solapan, los antagonistas de la IL-1 no son igual de eficaces, por motivos que todavía no se comprenden. El bloqueo de las citocinas no influye sobre el pronóstico de la sepsis, quizá porque otras citocinas participan también en esta grave reacción inflamatoria sistémica.

Quimiocinas

Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (8-10 kDa) que actúan principalmente como atrayentes químicos para unos tipos de leucocitos específicos. Se han identificado unas 40 quimiocinas distintas y 20 receptores diferentes para las mismas. Se clasifican en cuatro grupos fundamentales, según la disposición de los residuos de cisteína (C) en las proteínas:

- Las *quimiocinas C-X-C* tienen un residuo de aminoácidos que separan las dos primeras de las cuatro cisteínas conservadas. Estas quimiocinas actúan principalmente sobre los neutrófilos. La IL-8 (ahora llamada CXCL8) es típica de este grupo. Se secreta por los macrófagos activados, las células endoteliales y otros tipos celulares y produce la activación y la quimiotaxia de los neutrófilos con una actividad limitada sobre los monocitos y los eosinófilos. Los inductores más importantes son los productos microbianos y las citocinas, sobre todo IL-1 y TNF.
- Las *quimiocinas C-C* tienen los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes. Las quimiocinas C-C, que incluyen la proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-1, CCL2), la eotaxina (CCL11) y la proteína 1α inflamatoria de los macrófagos (MIP-1α, CCL3), principalmente sirven como quimioatrayentes para los monocitos, los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos. Aunque la mayor parte de las quimiocinas de este grupo realizan acciones solapadas, la eotaxina recluta de forma selectiva a los eosinófilos.
- Las *quimiocinas C* carecen de la primera y la tercera de las cuatro cisteínas conservadas. Las quimiocinas C (p. ej., linfotactina, XCL1) son relativamente específicas para los linfocitos.
- Las *quimiocinas* CX_3C contienen tres aminoácidos entre las dos primeras cisteínas. El único miembro conocido de esta clase se llama *fractalquina* (CX_3CL1). Existen dos formas de esta quimiocina: una proteína ligada a la superficie celular inducida en las células endoteliales por las citocinas inflamatorias que fomentan una potente adhesión a los monocitos y linfocitos T, y una forma soluble, derivada de la proteólisis de la proteína ligada a la membrana, que tiene una potente actividad quimioatrayente sobre las mismas células.

Las quimiocinas realizan sus actividades uniéndose a receptores acoplados a una proteína G con siete dominios transmembrana. Estos receptores suelen tener especificidades

booksmedicos.org

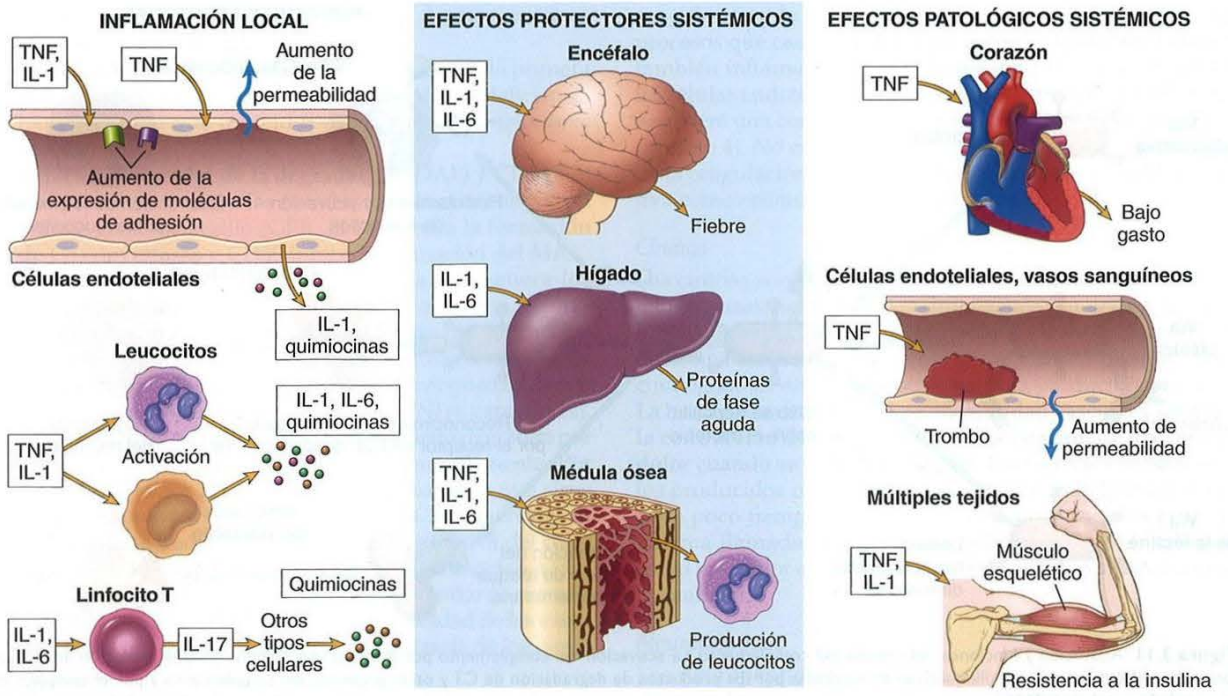


Figura 3.10 Principales funciones de las citocinas en la inflamación aguda. *PDGF*, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; *PGE*, prostaglandina E; *PGI*, prostaglandina I.

de ligando solapadas y los leucocitos suelen expresar múltiples receptores. Como se comenta en el capítulo 5, algunos receptores de quimiocinas (CXCR4, CCR5) se comportan como correceptores para una glucoproteína de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es la causa del sida, y por esto están implicados en la unión y la entrada del mismo a las células.

Las quimiocinas se unen a los proteoglucanos y se expresan en concentraciones altas en la superficie de las células endoteliales y en la matriz extracelular. Realizan dos funciones fundamentales:

- **Inflamación aguda.** La mayor parte de las quimiocinas estimulan la unión de los leucocitos al endotelio porque aumentan la afinidad de los leucocitos por las integrinas y también actúan como quimioatrayentes, de forma que dirigen a los leucocitos a los focos de infección o daño tisular. Dado que median aspectos de la reacción inflamatoria, a veces se llaman *quimiocinas inflamatorias*. Su producción se induce por los microbios, entre otros estímulos.
- **Mantenimiento de la arquitectura tisular.** Algunas quimiocinas se producen de forma constitutiva por las células estromales de los tejidos y en ocasiones se llaman *quimiocinas homeostáticas*. Estas organizan los distintos tipos de células en distintas regiones anatómicas de los tejidos, como sucede con los linfocitos T y B en áreas concretas del bazo y los ganglios (v. capítulo 5).

Aunque el papel de las quimiocinas en la inflamación está bien establecido, ha resultado difícil desarrollar antagonistas para las quimiocinas que supriman la inflamación, quizá por la redundancia funcional de estas proteínas.

Otras citocinas en la inflamación aguda

La lista de citocinas implicadas en la inflamación es enorme y crece de forma constante. Además de las descritas antes, dos que han recibido mucho interés son la IL-6, elaborada por los macrófagos y otras células, que está implicada en las reacciones locales y sistémicas, y la IL-17, elaborada sobre todo por los linfocitos T, que potencia el reclutamiento de los neutrófilos. Los antagonistas del receptor de IL-6 se usan como tratamiento de la artritis reumatoide y los antagonistas de IL-17 son muy eficaces en la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias. Los interferones de tipo I, cuya función normal es inhibir la replicación viral, contribuyen a algunas de las manifestaciones sistémicas de la inflamación. Las citocinas juegan un papel clave en la inflamación crónica y se describen a continuación en este capítulo.

Sistema del complemento

El sistema del complemento es una colección de proteínas solubles y sus receptores de membrana, que intervienen principalmente en la defensa del huésped frente a los microbios y en las reacciones inflamatorias patológicas. Existen más de 20 proteínas del complemento, algunas de las cuales se numeran de C1 a C9. Actúan en la inmunidad innata y adaptativa que permite la defensa frente a los patógenos microbianos. En el proceso de activación del complemento se elaboran varios productos de degradación de las proteínas del complemento, que aumentan la permeabilidad vascular y determinan quimiotaxia y opsonización. La activación y las funciones del complemento se resumen en la figura 3.11.

Las proteínas del complemento existen en formas inactivas en el plasma y muchas de ellas se activan para convertirse en enzimas proteolíticas, que degradan otras proteínas del complemento, generando de este modo una cascada enzimática capaz de una enorme amplificación. El paso fundamental de la activación del complemento es la proteólisis del tercer componente (el más abundante), C3. **La degradación de C3 puede ocurrir por una de las tres siguientes vías:**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

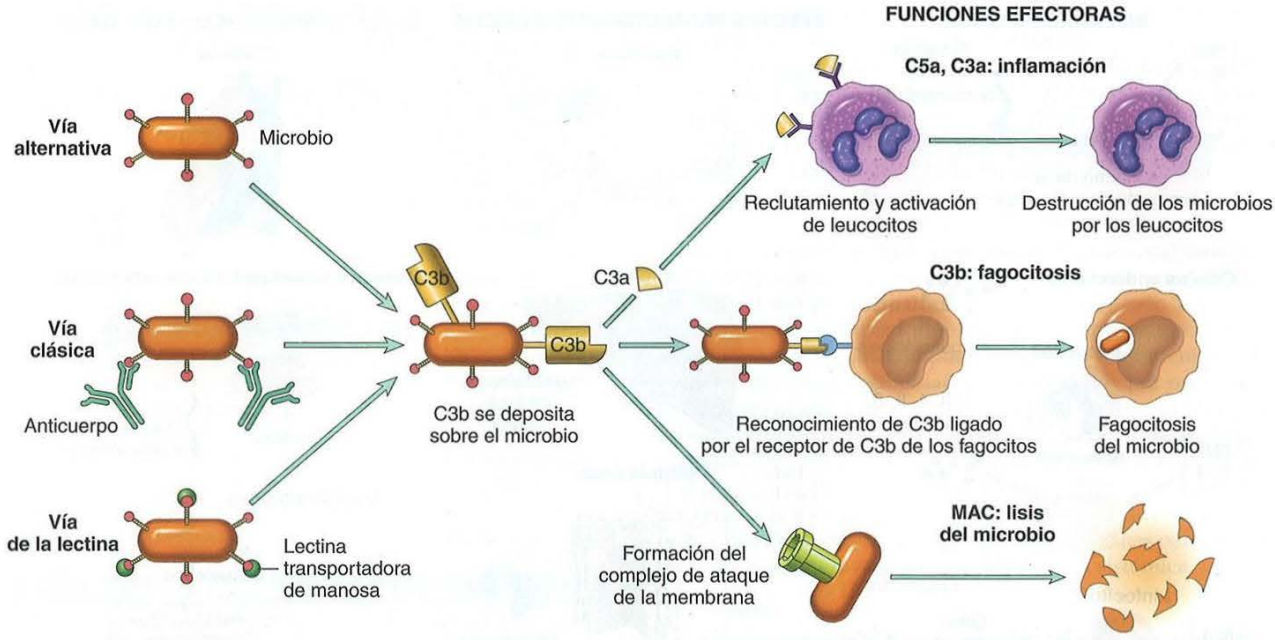


Figura 3.11 Activación y funciones del sistema del complemento. La activación del complemento por distintas vías culmina en la degradación de C3. Las funciones del sistema del complemento están mediadas por los productos de degradación de C3 y otras proteínas del complemento y por el complejo de ataque de la membrana (MAC).

- *Vía clásica,* que se estimula por la fijación de C1 a un anticuerpo (IgM o IgG) que se ha combinado con un antígeno.
- *Vía alternativa,* que se estimula por las moléculas de la superficie de los microbios (p. ej., endotoxina o LPS), polisacáridos complejos u otras sustancias, en ausencia de anticuerpo.
- *Vía de las lectinas,* en la que la lectina transportadora de manosa plasmática se une a los hidratos de carbono de los microbios y activa de forma directa C1.

Las tres vías de activación del complemento culminan en la formación de una enzima llamada C3 convertasa, que divide C3 en dos fragmentos con una función distinta, C3a y C3b. C3a se libera y C3b se une de forma covalente a la célula o molécula en la que se está activando el complemento. Posteriormente, se une más C3b a los fragmentos formados previamente para formar la *C5 convertasa,* que degrada C5 para liberar C5a y dejar C5b unido a la superficie celular. C5b se liga a los componentes tardíos (C6-C9), lo que culmina en la formación del complejo de ataque de la membrana (MAC, compuesto por múltiples moléculas de C9). La actividad enzimática de las proteínas del complemento permite una amplificación tremenda, de forma que en 2 o 3 min se pueden depositar millones de moléculas de C3b en la superficie de un microbio.

El sistema del complemento realiza tres funciones principales (v. fig. 3.11):

- **Inflamación.** *C5a* y, en menor medida, *C4a* y *C3a* son productos de degradación de los correspondientes componentes del complemento, que estimulan la liberación de histamina por los mastocitos y de este modo aumentan la permeabilidad vascular y provocan vasodilatación. Se llaman *anafilotoxinas* porque tienen efectos parecidos a los de los mediadores de los mastocitos que participan en la reacción llamada *anafilaxia* (v. capítulo 5). C5a es también un agente quimiotáctico para los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y los basófilos. Además, C5a activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico en los neutrófilos y los monocitos, provocando la liberación de más mediadores inflamatorios.
- **Opsonización y fagocitosis.** *C3b* y su producto de degradación *iC3b* (C3b inactivo) se comportan como opsoninas cuando se fijan a la pared de una célula microbiana y fomentan la fagocitosis por los neutrófilos y los macrófagos, que tienen receptores en la superficie celular para estos fragmentos del complemento.
- **Lisis celular.** El depósito del MAC en las células abre agujeros en la membrana celular, lo que hace a las células permeables a los iones y el agua y provoca su muerte osmótica (lisis). Esta función del complemento es importante principalmente para la destrucción de los microbios con paredes delgadas, como las bacterias *Neisseria.* Por tanto, la deficiencia de los componentes terminales del complemento predispone a las infecciones por los meningococos y gonococos *Neisseria.* En los pacientes con deficiencias del complemento, estos microbios pueden producir infecciones diseminadas graves.

La activación del complemento está controlada de forma muy estrecha por proteínas reguladoras circulantes y asociadas a la célula. Distintas proteínas reguladoras inhiben la producción de los fragmentos activos del complemento o eliminan los fragmentos que se depositan en las células. Estos reguladores se expresan en las células normales del huésped y de este modo previenen las lesiones de los tejidos sanos en los lugares de activación del complemento. Las proteínas reguladoras pueden verse desbordadas por el depósito de grandes cantidades de complemento en las células y tejidos del huésped, como ocurre en las enfermedades autoinmunitarias, en las que los pacientes producen anticuerpos fijadores de complemento frente a sus propios antígenos celulares y

booksmedicos.org

tisulares (v. capítulo 5). Las más importantes de estas proteínas reguladoras son las siguientes:

- El **inhibidor de C1** bloquea la activación de C1, la primera proteína de la vía clásica del complemento. La deficiencia hereditaria de este inhibidor es la causa del *angioedema hereditario.*
- El **factor acelerador de la degradación (DAF)** y **CD59** son dos proteínas unidas a las membranas plasmáticas por un anclaje glucofosfatidilo (GPI). El DAF evita la formación de C3 convertasas y CD59 inhibe la formación del MAC. La deficiencia adquirida de la enzima que genera los anclajes GPI produce una deficiencia de estos reguladores y la activación excesiva del complemento con lisis de los eritrocitos (que son sensibles a la lisis celular mediada por complemento). Este cuadro genera una enfermedad llamada *hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)* (v. capítulo 12).
- Otras proteínas reguladoras del complemento degradan por proteólisis los componentes activos del complemento. Por ejemplo, el factor H es una proteína plasmática que sirve como cofactor para la proteólisis de la C3 convertasa; su deficiencia se traduce en una activación excesiva del complemento. Las mutaciones del factor H se asocian a una nefropatía llamada síndrome hemolítico urémico (v. capítulo 14) y también a un aumento de la permeabilidad de los vasos retinianos en la degeneración macular *húmeda* de los ojos.

El sistema del complemento contribuye a la enfermedad de varias formas. La activación del complemento por anticuerpos o complejos antígeno-anticuerpo depositados en las células y tejidos del huésped es un mecanismo importante de daño celular y tisular (v. capítulo 5). Las deficiencias hereditarias de las proteínas del complemento aumentan la susceptibilidad a las infecciones y, como se comentó antes, las deficiencias de las proteínas reguladoras provocan diversos trastornos.

Otros mediadores de la inflamación

Factor activador de plaquetas

El PAF es un mediador derivado de los fosfolípidos que se descubrió como factor responsable de la agregación plaquetaria, aunque actualmente se sabe que tiene múltiples efectos inflamatorios. Diversos tipos celulares, incluidos las plaquetas, los basófilos, los mastocitos, los neutrófilos, los macrófagos y las células endoteliales, pueden sintetizar el PAF. Además de la agregación plaquetaria, el PAF provoca vasoconstricción y broncoconstricción y, en concentraciones bajas, induce vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular. A pesar de estas acciones demostradas, los resultados de los ensayos con antagonistas del PAF en diversos procesos inflamatorios han sido desalentadores.

Productos de la coagulación

Los estudios realizados hace más de 50 años sugerían que al inhibir la coagulación se reduce la reacción inflamatoria frente a algunos microbios, y esto generó la idea de que la coagulación y la inflamación son procesos vinculados. Este concepto se confirmó al descubrirse los receptores activados por proteasas (PAR), que se activan por la trombina (la proteasa que degrada el fibrinógeno para generar el trombo de fibrina). Los PAR se expresan en los leucocitos, lo que sugiere un papel en la inflamación, pero su papel más evidente se produce en las plaquetas, en las que la activación por la trombina de un PAR llamado receptor de trombina es un potente estimulante de la agregación plaquetaria durante el proceso de formación del coágulo (v. capítulo 4). De hecho, resulta difícil separar la coagulación y la inflamación, porque virtualmente todos los procesos que causan lesión tisular con coagulación inducen también inflamación, y la inflamación provoca cambios en las células endoteliales que aumentan la probabilidad de que se genere una coagulación alterada (trombosis, descrita en el capítulo 4). No está bien establecido todavía si los productos de la coagulación en sí mismos participan de forma significativa como estimulantes de la inflamación.

Cininas

Las cininas son péptidos vasoactivos derivados de las proteínas plasmáticas llamadas cininógenos por acción de unas proteasas específicas, denominadas calicreínas. La enzima calicreína escinde un precursor glucoproteico plasmático, el cininógeno de alto peso molecular, para producir *bradicinina.* **La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular y provoca la contracción del músculo liso, la dilatación de los vasos y dolor cuando se inyecta en la piel.** Estos efectos se parecen a los producidos por la histamina. La acción de la bradicinina dura poco tiempo, porque se inactiva con rapidez por una enzima llamada cininasa. La bradicinina se ha implicado como mediador en algunas formas de reacción alérgica, como la anafilaxia.

Neuropéptidos

Los neuropéptidos se secretan por los nervios sensitivos y diversos leucocitos y pueden tener un papel en el inicio y la regulación de las respuestas inflamatorias. Estos péptidos pequeños, incluidos la sustancia P y la neurocinina A, se producen por los sistemas nerviosos central y periférico. Las fibras nerviosas que contienen sustancia P son llamativas en el pulmón y el tubo digestivo. La sustancia P realiza muchas funciones biológicas, como la transmisión de las señales dolorosas, la regulación de la presión arterial y la estimulación de la secreción hormonal por las células endocrinas, y aumenta la permeabilidad vascular.

Cuando Lewis descubrió la implicación de la histamina en la inflamación, se pensaba que un mediador era suficiente. ¡Ahora estamos inundados de ellos! Sin embargo, a pesar de este gran número, posiblemente unos pocos mediadores tengan la máxima importancia en las reacciones inflamatorias agudas in vivo, correspondientes a los que se incluyen en la tabla 3.8. La lista que se recoge se basa en parte en los

Tabla 3.8 Función de los mediadores en las distintas reacciones de la inflamación

Reacción de la inflamación	Mediadores principales
Vasodilatación	Histamina Prostaglandinas
Aumento de la permeabilidad vascular	Histamina C3a y C5a (mediante la liberación de aminas vasoactivas por los mastocitos, otras células) Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, reclutamiento y activación de los leucocitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrieno B_4
Fiebre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dolor	Prostaglandinas Bradicinina
Daño tisular	Enzimas lisosómicas de los leucocitos Especies reactivas del oxígeno

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

efectos antiinflamatorios observados con los antagonistas de estas moléculas, lo que confirma la importancia de la biología básica en la práctica médica. La redundancia de mediadores y acciones asegura una respuesta robusta y que no se revierte con facilidad.

RESUMEN

ACCIONES DE LOS PRINCIPALES MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

- Aminas vasoactivas, principalmente histamina: vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
- Metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos): existen varias formas y están implicadas en las reacciones vasculares, la quimiotaxia de los leucocitos y otras reacciones inflamatorias; antagonizadas por las lipoxinas.
- Citocinas: proteínas elaboradas por muchos tipos celulares; suelen actuar a corta distancia; intervienen en múltiples efectos, sobre todo el reclutamiento y la migración de leucocitos; las principales en la inflamación aguda son el TNF, la IL-1 y las quimiocinas.
- Proteínas del complemento: la activación del sistema del complemento por los microbios o anticuerpos provoca la formación de múltiples productos de degradación, que son responsables de la quimiotaxia de los leucocitos, la opsonización y fagocitosis de los microbios y otras partículas y la destrucción celular.
- Cininas: generadas por la degradación proteolítica de precursores; intervienen en la reacción vascular, el dolor.

PATRONES MORFOLÓGICOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

Las características morfológicas de las reacciones inflamatorias agudas son la dilatación de los vasos pequeños y la acumulación de leucocitos y líquido en el tejido extravascular. Las reacciones vasculares y celulares explican los signos y síntomas de la respuesta inflamatoria. El aumento del riego hacia la zona lesionada y el aumento de la permeabilidad vascular provocan una acumulación de líquido extravascular rico en proteínas plasmáticas *(edema)* y justifican el enrojecimiento *(rubor)*, el calor y la tumefacción *(tumor)* asociados a la inflamación aguda. Los leucocitos que se reclutan y activan por el agente lesivo y por los mediadores endógenos pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas extracelulares, produciendo lesiones tisulares y pérdida de función *(functio laesa)*. Durante las lesiones y en parte como consecuencia de la liberación de prostaglandinas, neuropéptidos y citocinas, uno de los síntomas locales es el *dolor*.

Aunque estas características generales son típicas de la mayor parte de las reacciones inflamatorias agudas, algunos patrones morfológicos especiales se suelen superponer sobre estos, en función de la gravedad de la reacción, la causa específica y el tejido y la localización concretos. La importancia de reconocer los distintos patrones macroscópicos y microscópicos de la inflamación es que con frecuencia aporta datos útiles sobre la causa de base.

Inflamación serosa

La inflamación serosa se caracteriza por exudación de un líquido poco celular hacia los espacios creados por una lesión en los epitelios de superficie o las cavidades peritoneales revestidas por peritoneo, pleura o pericardio. Es típico que el líquido de la inflamación serosa no esté infectado por gérmenes destructivos ni contenga muchos leucocitos (que suelen provocar una inflamación purulenta, según se comenta más adelante). En las cavidades corporales, el líquido puede proceder del plasma (como consecuencia del aumento de permeabilidad vascular) o de las secreciones de las células mesoteliales (por irritación local); la acumulación de líquido en las cavidades se llama *derrame* (los derrames de tipo trasudado aparecen también en procesos no inflamatorios, como una falta de flujo sanguíneo en la insuficiencia cardíaca o una menor concentración de proteínas plasmáticas en algunas nefropatías y hepatopatías). Las ampollas cutáneas asociadas a las quemaduras o las infecciones por virus son una acumulación de líquido seroso dentro o inmediatamente por debajo de la epidermis cutánea lesionada (fig. 3.12).

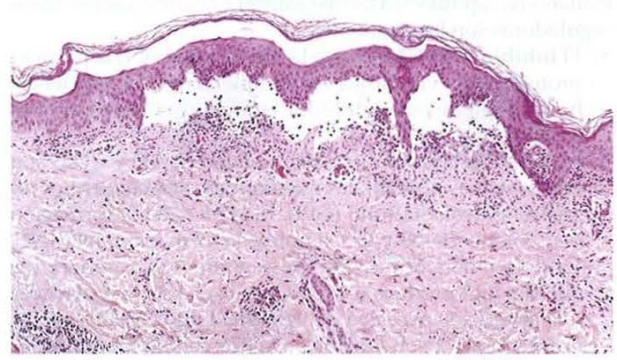


Figura 3.12 Inflamación serosa. Imagen a pequeño aumento de un corte transversal de una ampolla cutánea que muestra la epidermis separada de la dermis por una acumulación focal de derrame seroso.

Inflamación fibrinosa

Se desarrolla exudado fibrinoso cuando las extravasaciones vasculares son grandes o existe un estímulo procoagulante local. Cuando aumenta mucho la permeabilidad vascular, las proteínas de mayor peso molecular, como el fibrinógeno, salen de la sangre y se forma fibrina, que se deposita en el espacio extracelular. El exudado fibrinoso es típico de la inflamación en el revestimiento de las cavidades corporales, como las meninges, el pericardio (fig. 3.13A) y la pleura. A nivel histológico, la fibrina es una trama eosinófila de hebras o en ocasiones un coágulo amorfo (fig. 3.13B). Los exudados fibrinosos se pueden disolver mediante fibrinólisis y ser eliminados por los macrófagos. Si no se elimina la fibrina, con el tiempo puede estimular el crecimiento de fibroblastos y vasos en su seno, con la consiguiente aparición de cicatriz. La conversión del exudado fibrinoso en un tejido cicatricial *(organización)* en el saco pericárdico provoca un engrosamiento fibroso opaco del pericardio y el epicardio en la zona de exudación y, cuando la fibrosis es extensa, la obliteración del espacio pericárdico.

Inflamación supurativa (purulenta), absceso

La inflamación purulenta se caracteriza por la producción de pus, un exudado que contiene neutrófilos, residuos licuados de las células necróticas y líquido de edema. La causa más frecuente de inflamación purulenta (llamada

booksmedicos.org

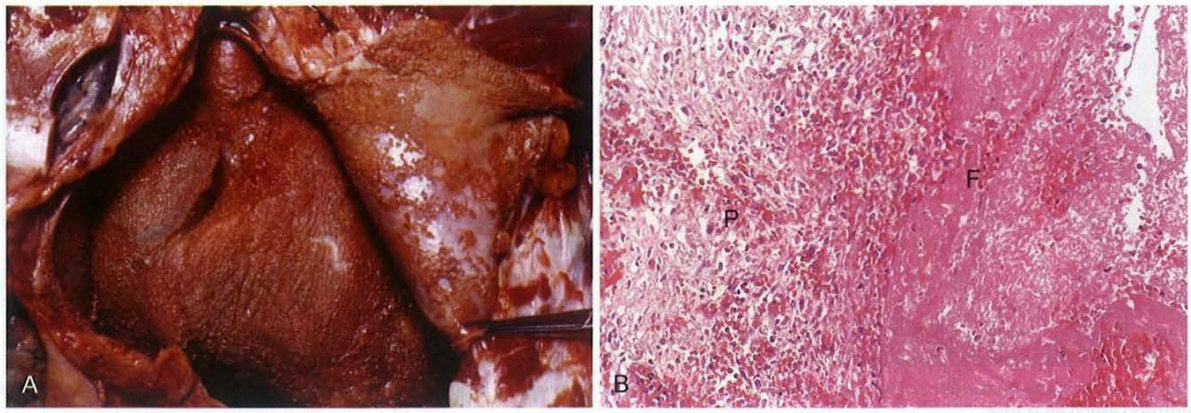


Figura 3.13 Pericarditis fibrinosa. (A) Depósitos de fibrina en el pericardio. (B) Malla rosada de exudado de fibrina *(F)* sobre la superficie pericárdica *(P)*.

también *supurativa*) es la infección por bacterias que producen una necrosis por licuefacción del tejido, como los estafilococos; estos patógenos se denominan bacterias *piógenas* (productoras de pus). Un ejemplo frecuente de inflamación aguda supurativa es la apendicitis aguda. **Los *abscesos* son colecciones localizadas de pus** causadas por la supuración en el seno de un tejido, órgano o espacio delimitado. Se producen por la siembra de bacterias piógenas en el tejido (fig. 3.14). Los abscesos presentan una región central que aparece como una masa de leucocitos necróticos y residuos de células tisulares. En general, existe una zona de neutrófilos conservada alrededor de este foco de necrosis y por fuera de la misma se observa dilatación vascular y una proliferación fibroblástica y parenquimatosa, que indica inflamación crónica y reparación. Con el tiempo, los abscesos se delimitan del tejido por una pared y se acaban sustituyendo por tejido conjuntivo. Cuando persisten o están en lugares críticos (como el encéfalo), puede ser necesario un drenaje quirúrgico de los abscesos.

Úlceras

Una úlcera es un defecto local o excavación en la superficie de un órgano o tejido, causada por esfacelación (o desprendimiento) de un tejido necrótico inflamado (fig. 3.15). La ulceración solo se puede producir cuando existe necrosis tisular y la consiguiente inflamación a nivel o cerca de una superficie. Se suele encontrar en: 1) la mucosa oral, gástrica, intestinal o genitourinaria, y 2) la piel y el tejido subcutáneo de las extremidades inferiores de los ancianos con trastornos circulatorios que predisponen a una necrosis isquémica extensa. Es frecuente que coexista inflamación aguda y crónica en las úlceras, como se observa en las úlceras pépticas gástricas o duodenales y las úlceras diabéticas de las piernas. Durante la fase aguda se reconoce intenso infiltrado polinuclear y dilatación vascular en los márgenes del defecto, pero al cronificarse los márgenes y la base de la úlcera presentan proliferación de fibroblastos, cicatrización y acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

Aunque, como es esperable, muchas variables pueden modificar los procesos básicos de la inflamación, como la naturaleza y la intensidad de la lesión, el lugar y el tipo de tejido afectado y la capacidad de respuesta del huésped, las **reacciones infla-**

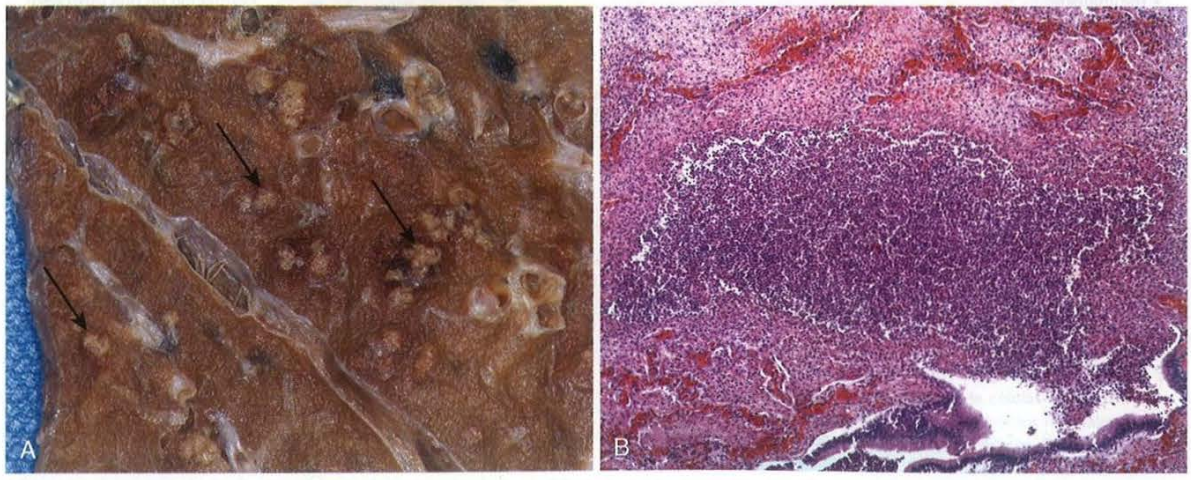


Figura 3.14 Inflamación purulenta. (A) Múltiples abscesos bacterianos *(flechas)* en el pulmón de un paciente con bronconeumonía. (B) El absceso contiene neutrófilos y residuos celulares y está rodeado de vasos congestivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

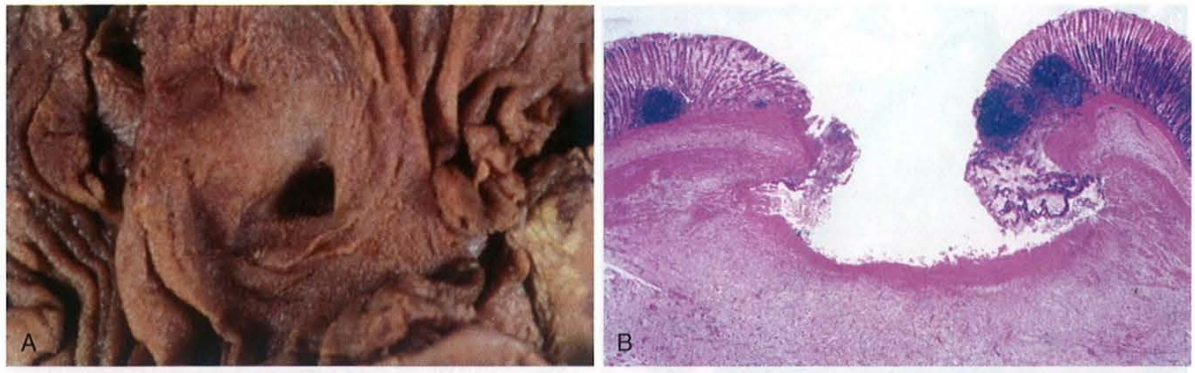


Figura 3.15 Morfología de una úlcera. (A) Úlcera duodenal crónica. (B) Corte transversal a pequeño aumento del cráter de una úlcera duodenal con exudado inflamatorio agudo en la base.

matorias agudas pueden tener típicamente tres evoluciones (fig. 3.16):

- **Resolución completa.** En una situación perfecta, todas las reacciones inflamatorias deberían terminar, una vez consiguen eliminar al agente responsable, con una normalización del lugar de la inflamación aguda. Esto se llama *resolución* y es la evolución habitual en lesiones limitadas o de corta duración o cuando existe poca destrucción tisular y las células parenquimatosas lesionadas pueden regenerarse. La resolución incluye la eliminación de los residuos celulares y los microbios por los macrófagos y la reabsorción del líquido de edema por los vasos linfáticos.
- **Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (cicatrización, o fibrosis).** Se produce tras una destrucción importante del tejido, cuando la inflamación afecta a tejidos que no pueden regenerarse o cuando existe mucho exudado de fibrina en el tejido o las cavidades serosas (pleura, peritoneo), que no se puede eliminar de forma adecuada. En todas estas situaciones se produce un crecimiento de

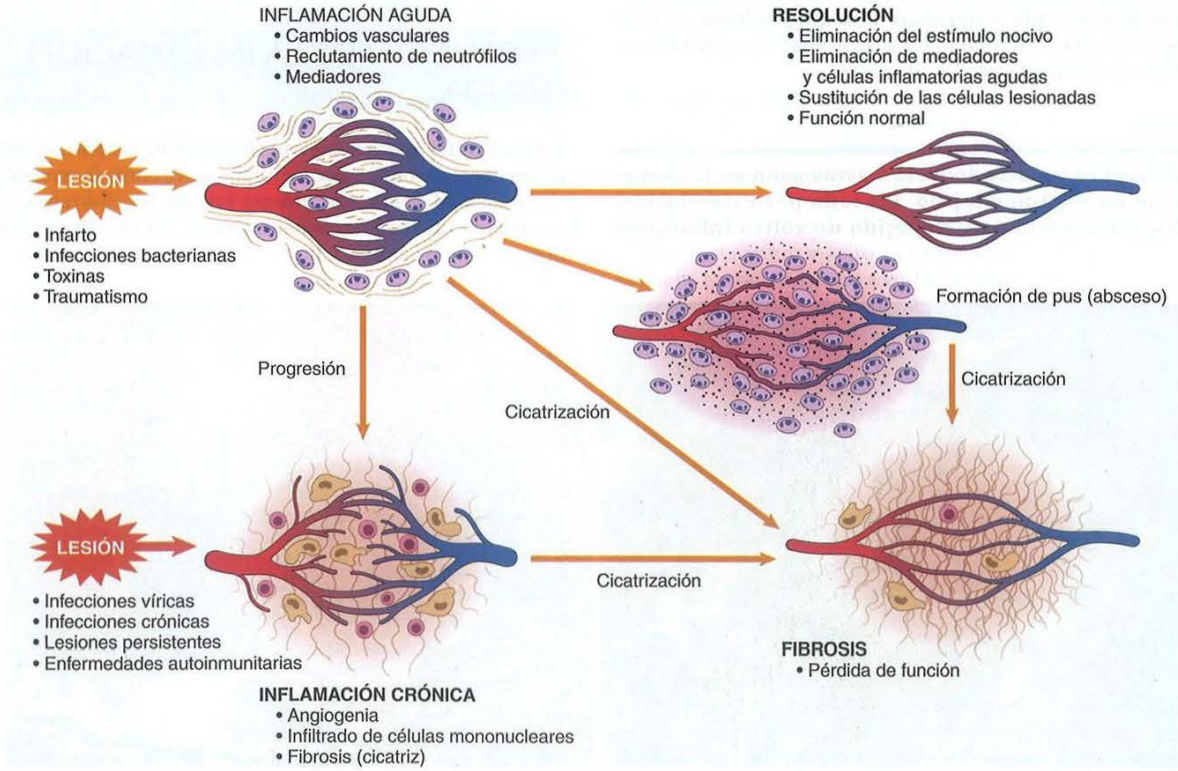


Figura 3.16 Evolución de la inflamación aguda: resolución, curación con fibrosis o inflamación crónica. Se resumen los principales componentes de las distintas reacciones y sus consecuencias funcionales.

booksmedicos.org

tejido conjuntivo hacia la zona de lesión o exudado y lo convierte en una masa de tejido fibroso.
- Progresión de la respuesta a **inflamación crónica.** El paso de inflamación aguda a crónica se produce cuando no se consigue resolver la respuesta inflamatoria aguda, como consecuencia de la persistencia del agente lesivo o por alguna interferencia en el proceso de cicatrización normal.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica es una respuesta de duración prolongada (semanas o meses) en la que se observa coexistencia de inflamación, daño tisular e intentos de reparación, en combinaciones variables. Puede aparecer tras una inflamación aguda, como se ha comentado anteriormente, o empezar de forma insidiosa, como un proceso larvado, a veces progresivo, sin signos de una reacción aguda previa.

Causas de inflamación crónica

La inflamación crónica aparece en las siguientes situaciones:
- **Infecciones persistentes** por microorganismos difíciles de erradicar, como micobacterias y algunos virus, hongos y parásitos. Estos gérmenes suelen inducir una reacción inmunitaria, llamada *reacción de hipersensibilidad de tipo tardío* (v. capítulo 5). En ocasiones la respuesta inflamatoria se asocia a un patrón específico llamado *inflamación granulomatosa* (se comenta más adelante). En otros casos, la inflamación aguda no resuelta evoluciona a la cronicidad, como sucede en las infecciones bacterianas agudas del pulmón que evolucionan a un absceso pulmonar crónico.
- **Enfermedades por hipersensibilidad.** La inflamación crónica juega un importante papel en un grupo de trastornos causados por una activación excesiva e inadecuada del sistema inmunitario (v. capítulo 5). En las *enfermedades autoinmunitarias,* los autoantígenos inducen una reacción inmunitaria autoperpetuada y que produce inflamación crónica y lesiones tisulares; ejemplos de este tipo son la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. En las *enfermedades alérgicas,* la inflamación crónica es consecuencia de una respuesta inmunitaria excesiva frente a sustancias ambientales comunes, como sucede en el asma bronquial. Dado que las reacciones alérgicas y autoinmunitarias se desencadenan contra antígenos que normalmente son inocuos, no tienen ninguna utilidad y solo producen enfermedad. En estas enfermedades se encuentran rasgos mixtos de inflamación aguda y crónica porque se caracterizan por brotes de inflamación repetidos. En las fases avanzadas predomina la fibrosis.
- **Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos.** Un ejemplo de agente exógeno son las partículas de sílice, un material inerte no degradable, cuya inhalación durante períodos prolongados produce una neumopatía inflamatoria, llamada *silicosis* (v. capítulo 13). La *ateroesclerosis* (v. capítulo 10) es un proceso inflamatorio crónico que afecta a la pared arterial y se considera inducido, al menos en parte, por una producción y un depósito tisular excesivos de colesterol endógeno y otros lípidos.
- Algunas formas de inflamación crónica pueden tener importancia en la patogenia de algunas enfermedades, que tradicionalmente no se consideran inflamatorias. Entre ellas destacan las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus de tipo 2 asociada y algunos tipos de cáncer, en los que las reacciones inflamatorias fomentan la aparición del tumor. En los capítulos correspondientes se analiza la implicación de la inflamación en estos trastornos.

Características morfológicas

A diferencia de lo que sucede en la inflamación aguda, que se manifiesta con cambios vasculares, edema e infiltrado neutrófilo principalmente, la inflamación crónica se caracteriza por:
- **Infiltrado de células mononucleares,** incluidos macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (fig. 3.17).
- **Destrucción tisular,** inducida por la persistencia del agente lesivo o las células inflamatorias.
- **Intentos de curación** mediante la sustitución por tejido conjuntivo del tejido lesionado, que se realiza por *angiogenia* (proliferación de pequeños vasos) y, en concreto, por *fibrosis.*

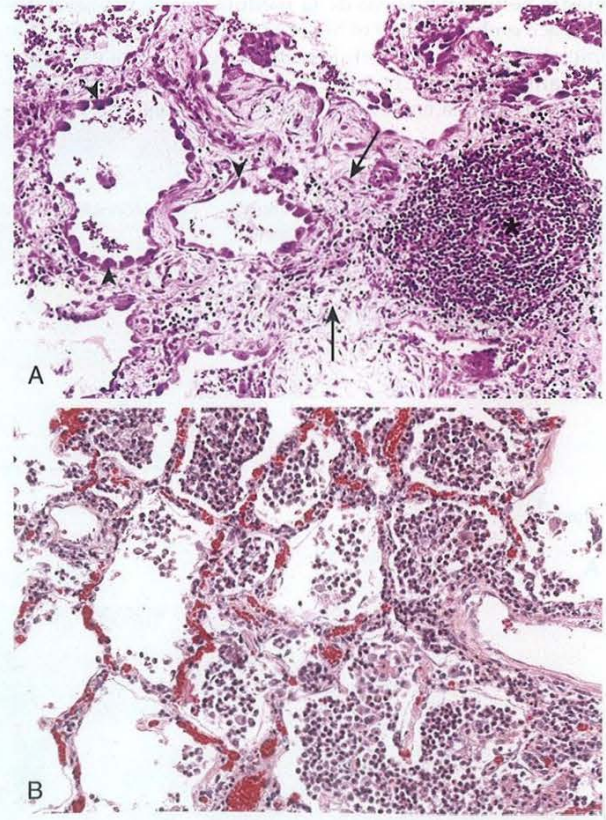


Figura 3.17 (A) Inflamación crónica en el pulmón que muestra sus tres características histológicas: 1) acumulación de células inflamatorias crónicas *(asterisco);* 2) destrucción del parénquima (los alvéolos normales se sustituyen por espacios revestidos por epitelio cúbico, *puntas de flecha*), y 3) sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis, *flechas*). (B) Por el contrario, en la inflamación pulmonar aguda (bronconeumonía aguda), los neutrófilos llenan los espacios alveolares y los vasos están congestionados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Dado que la angiogenia y la fibrosis son elementos de la curación de las heridas y la reparación, se analizan más adelante, al hablar sobre la reparación tisular.

Células y mediadores de la inflamación crónica

La combinación de infiltrado leucocítico, lesión tisular y fibrosis que caracteriza a la inflamación crónica es consecuencia de la activación local de varios tipos de células y la producción de mediadores.

Papel de los macrófagos

Las células predominantes en la mayor parte de las reacciones inflamatorias crónicas son los macrófagos, que contribuyen a la reacción mediante la secreción de citocinas y factores de crecimiento que actúan sobre distintas células, mediante la destrucción de invasores extraños y tejidos, y mediante la activación de otras células, entre las que destacan los linfocitos T. Los macrófagos son fagocitos profesionales que se comportan como filtros para las partículas, los microbios y las células viejas. También actúan como células efectoras para eliminar los microbios en las respuestas inmunitarias celular y humoral (v. capítulo 5). Sin embargo, realizan otras muchas funciones en la inflamación y la reparación. A continuación se revisa la biología básica de los macrófagos, incluido su desarrollo y respuestas funcionales.

Los macrófagos son células tisulares derivadas de células madre hematopoyéticas de la médula ósea y progenitores del saco embrionario y el hígado fetal durante el desarrollo inicial (fig. 3.18). Las células circulantes de esta estirpe se llaman *monocitos*. Los macrófagos suelen estar dispersos de forma difusa en la mayor parte de los tejidos conjuntivos. Además, se encuentran en localizaciones específicas de órganos, como el hígado (donde se denominan células de Kupffer), el bazo y los ganglios linfáticos (histiocitos sinusales), el sistema nervioso central (células de la microglía) y los pulmones (macrófagos alveolares). En conjunto, esas células conforman el *sistema mononuclear fagocítico*, conocido también por el antiguo (e inexacto) nombre sistema reticuloendotelial.

En las reacciones inflamatorias, los progenitores medulares dan origen a los monocitos, que entran en la sangre, migran hacia distintos tejidos y se diferencian en macrófagos. La entrada de los monocitos sanguíneos a los tejidos viene controlada por los mismos factores implicados en la migración de los neutrófilos, como las moléculas de adhesión y las quimiocinas. La semivida de los monocitos en la sangre es un día, mientras que la duración de los macrófagos en el tejido son varios meses o años. Por tanto, los macrófagos suelen ser la población dominante de células en las reacciones inflamatorias a las 48 h de evolución. Los macrófagos residentes en los tejidos en fase estacionaria (sin lesiones tisulares ni inflamación), como la microglía, las células de Kupffer y los macrófagos alveolares, se originan en el saco vitelino o el hígado fetal en etapas muy precoces de la embriogenia, pueblan los tejidos, permanecen durante períodos prolongados y se reponen principalmente por la proliferación de células residentes.

Existen dos vías fundamentales de activación de los macrófagos, llamadas *clásica* y *alternativa* (fig. 3.19). La selección de la vía por parte de un determinado macrófago depende de las señales activadoras que recibe.

- La **activación del macrófago por la vía clásica** puede inducirse por productos microbianos, como endotoxinas, que se unen a los TLR y otros sensores, y por señales deri-

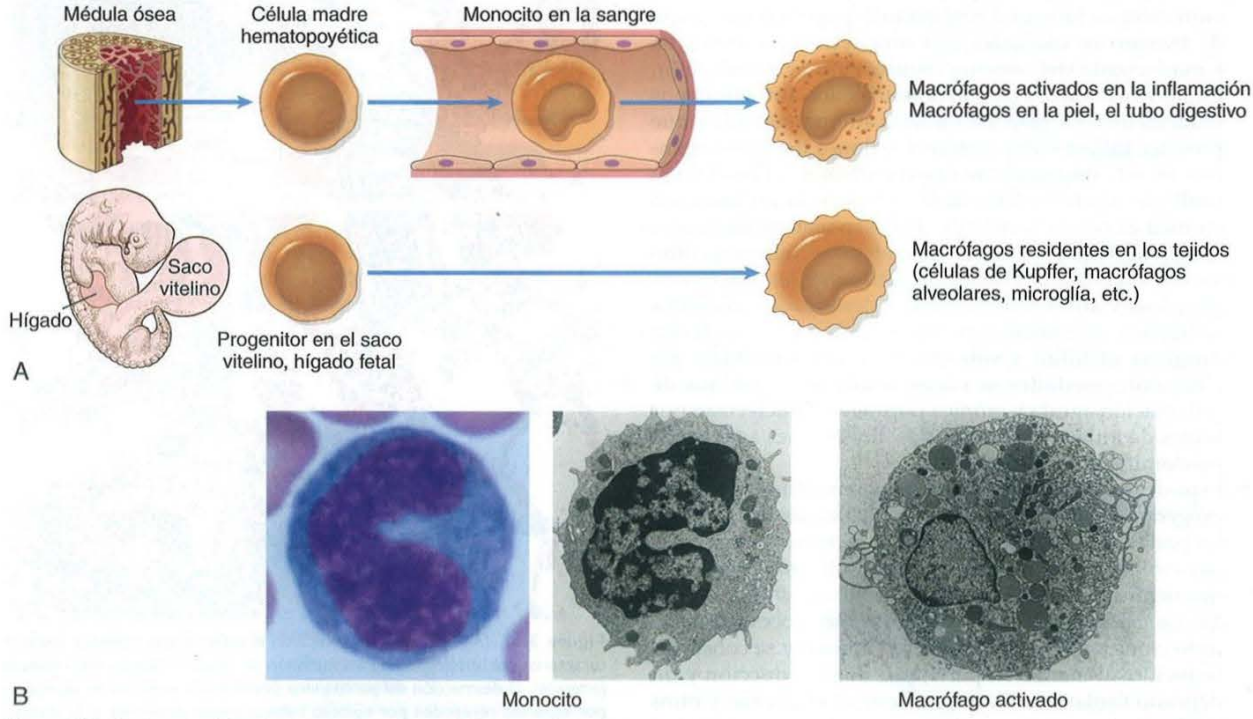


Figura 3.18 Maduración de los fagocitos mononucleares. (A) Durante las reacciones inflamatorias, la mayoría de los macrófagos tisulares proceden de precursores hematopoyéticos. Algunos macrófagos residentes en tejido a largo plazo derivan de precursores embrionarios, que pueblan los tejidos en las fases iniciales del desarrollo. (B) Morfología de un monocito y un macrófago activado.

booksmedicos.org

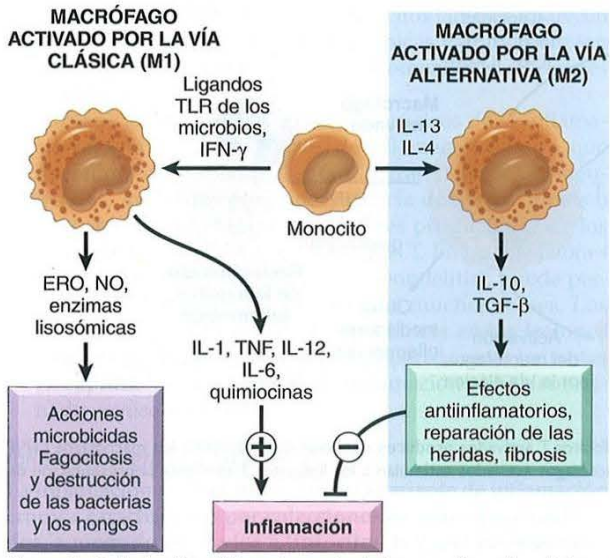


Figura 3.19 Activación clásica y alternativa de los macrófagos. Los distintos estímulos activan los monocitos/macrófagos para que se conviertan en poblaciones distintas a nivel funcional. Los macrófagos activados por la vía clásica son inducidos por los productos microbianos y las citocinas, sobre todo IFN-γ. Fagocitan y destruyen los microbios y los tejidos muertos y pueden potenciar las reacciones inflamatorias. Los macrófagos activados por la vía alternativa son inducidos por otras citocinas y son importantes en la reparación tisular y la resolución de la inflamación.

vadas de los linfocitos T, sobre todo la citocina IFN-γ, en las respuestas inmunitarias. Los macrófagos activados por la vía clásica (llamados también M1) producen NO y ERO y regulan al alza enzimas lisosómicas, todas las cuales potencian la capacidad de destruir a los organismos ingeridos y secretan citocinas que estimulan la inflamación. Estos macrófagos tienen importancia en la defensa del huésped frente a los microbios y en muchas reacciones inflamatorias.

- La **activación de los macrófagos por la vía alternativa** se induce por citocinas distintas de IFN-γ, como IL-4 e IL-13, elaboradas por los linfocitos T y otras células. Estos macrófagos no son microbicidas activos, pero su principal función es la reparación tisular (macrófagos activados por vía alternativa o M2). Secretan factores de crecimiento que fomentan la angiogenia, activan a los fibroblastos y estimulan la síntesis de colágeno.

Parece plausible que, en respuesta a la mayor parte de los estímulos lesivos, la primera vía de activación sea la clásica, que se orienta a destruir los agentes dañinos, pero posteriormente se siga de la activación por la vía alternativa, que inicia la reparación del tejido. Sin embargo, esta secuencia tan exacta no está bien demostrada en la mayor parte de las reacciones inflamatorias. Además, aunque el concepto de macrófagos M1 y M2 aporta un marco útil para comprender la heterogeneidad de estas células, se han descrito numerosas subpoblaciones más y estos subgrupos M1 y M2 no son fijos.

Los productos de los macrófagos activados eliminan agentes lesivos, como los microbios, e inician el proceso de reparación, pero también son responsables de gran parte de las lesiones tisulares en la inflamación crónica. Varias funciones de los macrófagos son clave para el desarrollo y la persistencia de la inflamación crónica y la consiguiente lesión tisular.

- **Los macrófagos secretan mediadores de la inflamación,** como citocinas (TNF, IL-1, quimiocinas, entre otros) y eicosanoides. Por eso, los macrófagos son clave en el inicio y la propagación de las reacciones inflamatorias.
- **Los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T y responden a señales procedentes de estas células,** de forma que establecen un circuito de retroalimentación clave para la defensa frente a muchos microbios por las respuestas inmunitarias mediadas por células. Estas interacciones se describen en detalle en el análisis de la participación de los linfocitos en la inflamación crónica y más detalladamente en el capítulo 5, en el que se considera la inmunidad celular.

Este impresionante arsenal de mediadores convierte a los macrófagos en potentes aliados de las defensas corporales frente a invasores no deseados, pero esta misma maquinaria defensiva puede inducir una notable destrucción tisular cuando los macrófagos se activan de forma inadecuada o excesiva. Las actividades de los macrófagos explican que la destrucción tisular sea una de las características de la inflamación crónica.

En algunos casos, cuando el irritante se elimina, los macrófagos acaban por desaparecer (porque mueren o se eliminan por los linfáticos a través de los ganglios). En otros casos, persiste una acumulación de macrófagos como consecuencia del reclutamiento continuo desde la circulación y la proliferación local en el foco inflamatorio.

Papel de los linfocitos

Los microbios y otros antígenos ambientales activan a los linfocitos B y T, que amplifican y propagan la inflamación crónica. Aunque la principal función de estos linfocitos es actuar como mediadores de la inmunidad adaptativa, que aporta defensas frente a los patógenos infecciosos (v. capítulo 5), estas células suelen aparecer en la inflamación crónica y, cuando se activan, esta suele ser persistente y grave. Algunas de las reacciones inflamatorias crónicas más potentes, como la inflamación granulomatosa, que se describe a continuación, dependen de las respuestas linfocíticas. Los linfocitos pueden ser la población dominante en la inflamación crónica de los trastornos autoinmunitarios y otras enfermedades por hipersensibilidad.

Dada su capacidad de secretar citocinas, los linfocitos T CD4+ fomentan la inflamación y condicionan la naturaleza de la reacción inflamatoria. Estos linfocitos T amplifican mucho la reacción inflamatoria precoz inducida tras el reconocimiento de los microbios y las células muertas como parte de la respuesta inmunitaria innata. Existen tres subgrupos de linfocitos T CD4+ que secretan distintas citocinas e inducen diversos tipos de inflamación.

- Los linfocitos T_H1 elaboran la citocina IFN-γ, que activa a los macrófagos por la vía clásica.
- Los linfocitos T_H2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13, que reclutan y activan a los eosinófilos y son responsables de la vía alternativa de la activación de los macrófagos.
- Los linfocitos T_H17 secretan IL-17 y otras citocinas, que inducen la secreción de quimiocinas responsables del reclutamiento de los neutrófilos a la reacción.

Los linfocitos T_H1 y T_H17 están implicados en la defensa frente a muchos tipos de bacterias y virus y en las enfermedades autoinmunitarias. Los linfocitos T_H2 son importantes en la defensa frente a las infecciones por helmintos y en la inflamación alérgica. Estos subtipos de linfocitos T y sus funciones se describen en detalle en el capítulo 5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

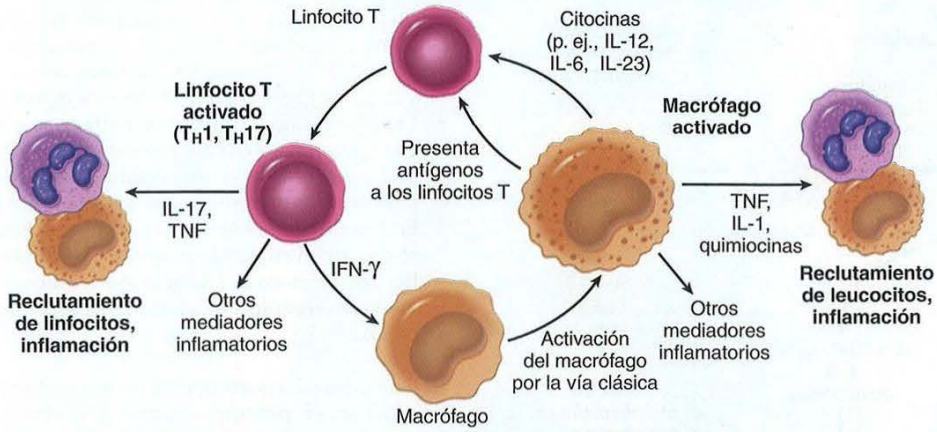


Figura 3.20 Interacciones macrófago-linfocito en la inflamación crónica. Los linfocitos T activados producen citocinas que reclutan a los macrófagos (TNF, IL-17, quimiocinas) y otras que activan a los macrófagos (IFN-γ). A su vez, los macrófagos activados estimulan a los linfocitos T mediante la presentación de antígenos y por citocinas, como IL-12.

Los linfocitos y macrófagos interactúan de forma bidireccional y estas interacciones juegan un importante papel en la propagación de la inflamación crónica (fig. 3.20). Los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T, expresan moléculas de membrana (llamadas coestimuladoras) que activan a los linfocitos T y elaboran citocinas (IL-12 y otras), que también estimulan las respuestas de los linfocitos T (v. capítulo 5). Los linfocitos T activados a su vez producen las citocinas descritas antes, que reclutan y activan a los macrófagos, fomentando una mayor presentación de antígenos y secreción de citocinas. El resultado es un ciclo de reacciones celulares que alimentan y mantienen la inflamación crónica.

Los linfocitos B activados y las células plasmáticas productoras de anticuerpos suelen aparecer en los focos de inflamación crónica. Los anticuerpos pueden ser específicos para antígenos ajenos o propios persistentes en el foco de inflamación o frente a componentes tisulares alterados. Sin embargo, la especificidad e incluso la importancia de los anticuerpos en la mayor parte de los trastornos inflamatorios crónicos no están claras.

En algunas reacciones inflamatorias crónicas, los linfocitos acumulados, las células presentadoras de antígeno y las células plasmáticas se agregan para formar estructuras linfoides que recuerdan a los folículos existentes en los ganglios linfáticos. Estos se llaman *órganos linfoides terciarios;* este tipo de organogenia linfoide se suele encontrar en la sinovial de los pacientes con artritis reumatoide de larga evolución, en la tiroiditis de Hashimoto en la tiroides y en la mucosa gástrica de los pacientes con una infección por *Helicobacter pylori*. Se ha planteado que la formación local de órganos linfoides puede perpetuar la reacción inmunitaria, aunque no está bien establecida la importancia de estas estructuras.

Otras células en la inflamación crónica

Otros tipos de células pueden ser llamativas en la inflamación crónica inducida por estímulos particulares.

- Los **eosinófilos** son abundantes en las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y en las infecciones parasitarias (fig. 3.21). Este reclutamiento depende de moléculas de adhesión parecidas a las que emplean los neutrófilos y también de quimiocinas específicas (p. ej., eotaxina) generadas por los leucocitos y las células epiteliales. Los eosinófilos tienen gránulos que contienen la *proteína básica mayor,* que es una proteína muy catiónica que resulta tóxica para los parásitos, aunque también produce lesiones en las células epiteliales del huésped. Este es el motivo por el cual los eosinófilos sirven para controlar las infecciones parasitarias, pero también contribuyen a las lesiones tisulares en las reacciones inmunitarias, como las alergias (v. capítulo 5).
- Los **mastocitos** están ampliamente distribuidos por los tejidos conjuntivos y participan en las reacciones inflamatorias agudas y crónicas. Los mastocitos se originan a partir de precursores en la médula. Comparten muchas similitudes con los basófilos circulantes, pero no se originan a partir de ellos, son residentes en los tejidos y por eso tienen papeles más importantes en las reacciones inflamatorias en los tejidos que los basófilos. Los mastocitos (y los basófilos) expresan en la superficie el receptor FcεRI, que se une a la porción Fc del anticuerpo IgE. En las reacciones de hipersensibilidad inmediata, la IgE ligada a los receptores Fc de los mastocitos reconoce de forma específica un antígeno y, en respuesta, las células se desgranulan y liberan mediadores, como la histamina y las prostaglandinas (v. capítulo 5). "Este tipo de respuesta se produce durante las reacciones alérgicas frente a los alimentos, el veneno de insectos o algunos fármacos, en ocasiones con resultados desastrosos

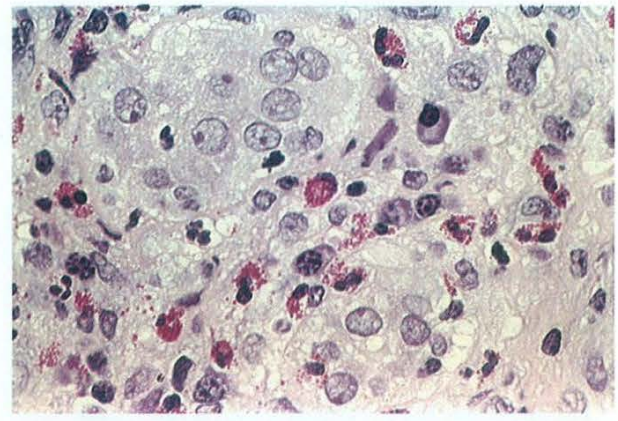


Figura 3.21 Foco de inflamación que contiene numerosos eosinófilos.

booksmedicos.org

(p. ej., shock anafiláctico). Los mastocitos también aparecen en las reacciones inflamatorias crónicas y, como secretan muy abundantes citocinas, pueden fomentar las reacciones inflamatorias.

- Aunque los **neutrófilos** son característicos de la inflamación aguda, muchas variantes de inflamación crónica, que duran meses, siguen presentando gran cantidad de neutrófilos, inducidos por la persistencia de los microbios o por las citocinas y otros mediadores producidos por los macrófagos activados y los linfocitos T. En las infecciones bacterianas crónicas del hueso (osteomielitis), puede persistir el exudado neutrófilo durante muchos meses. Los neutrófilos también tienen importancia en las lesiones crónicas del pulmón asociadas al tabaco u otros irritantes (v. capítulo 13). Este patrón de inflamación se ha denominado *crónico agudizado*.

Inflamación granulomatosa

La inflamación granulomatosa es una variante de inflamación crónica caracterizada por colecciones de macrófagos activados, a menudo asociados a linfocitos T, y que en ocasiones muestra necrosis central. Los macrófagos activados pueden tener mucho citoplasma y empezar a recordar a las células epiteliales, por lo que se denominan *células epitelioides*. Algunos macrófagos activados pueden fusionarse y formar *células gigantes* multinucleadas. La formación de granulomas es un intento del organismo de contener a un agente lesivo difícil de erradicar. En este intento con frecuencia se produce una activación potente de los linfocitos T que se asocia a una activación de los macrófagos, que puede dañar los tejidos normales.

Existen dos tipos de granulomas, que se diferencian en su patogenia:

- Los **granulomas inmunitarios** se deben a diversos agentes, capaces de inducir una respuesta inmunitaria persistente mediada por los linfocitos T. Este tipo de respuesta inmunitaria genera granulomas en general cuando no es posible eliminar con facilidad al agente causante, como sucede en los microbios persistentes o por un antígeno propio. En este tipo de respuestas, los macrófagos activan a los linfocitos T que producen citocinas, como IL-2, que activan a otros linfocitos T, perpetuando la respuesta, e IFN-γ, que activa los macrófagos.
- Se encuentran **granulomas de cuerpo extraño** en respuesta a cuerpos extraños relativamente inertes, cuando no existen respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T. Es típico que se formen granulomas de tipo cuerpo extraño alrededor de materiales como el talco (asociado al consumo de drogas por vía parenteral), suturas u otras fibras, que tienen un tamaño suficiente para impedir la fagocitosis por un macrófago, pero que no son inmunógenas. Las células epitelioides y las células gigantes se oponen a la superficie del cuerpo extraño. El material extraño se suele identificar con facilidad en el centro del granuloma, sobre todo si se mira con luz polarizada, porque presenta un aspecto refringente.

MORFOLOGÍA

En los cortes de tejido habituales teñidos con H-E (fig. 3.22), los macrófagos activados de los granulomas tienen un citoplasma granular rosado con límites poco definidos y se llaman **células epitelioides.** Un collarete de linfocitos rodea a los agregados de macrófagos epitelioides. Los granulomas más antiguos pueden tener un ribete de fibroblastos y tejido conjuntivo. Con frecuencia, aunque no siempre, se encuentran **células gigantes** multinucleadas de 40-50 μm de diámetro en los granulomas; se llaman células gigantes de Langhans. Son una gran masa de citoplasma con muchos núcleos. Los granulomas asociados a algunos gérmenes concretos (clásicamente, *Mycobacterium tuberculosis*) suelen contener una zona central de necrosis. Macroscópicamente, esto les da un aspecto caseoso granular y por eso se habla de **necrosis caseosa.** Con el microscopio, este material necrótico aparece como residuos granulares eosinófilos amorfos sin estructura, con pérdida de los detalles celulares. Los granulomas de la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis y las reacciones de cuerpo extraño no suelen tener centros necróticos, por lo que se llaman *no necrosantes*. La curación de los granulomas se asocia a fibrosis, que puede ser extensa.

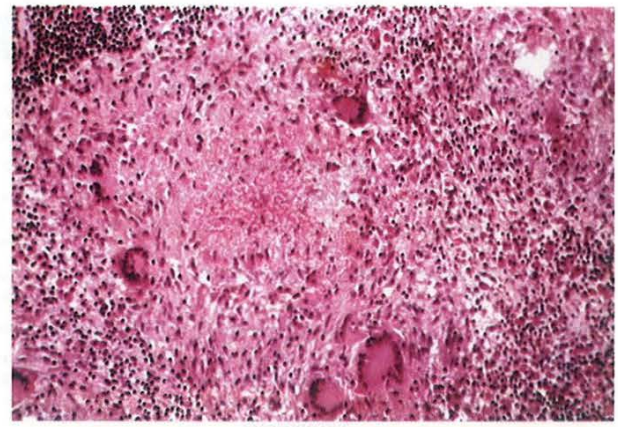


Figura 3.22 Granuloma tuberculoso típico que muestra un área central de necrosis rodeada de múltiples células gigantes multinucleadas, células epitelioides y linfocitos.

Los granulomas se encuentran en determinados procesos patológicos; es importante reconocer el patrón de los granulomas por el número limitado de procesos (algunos con riesgo para la vida) que los producen (tabla 3.9). En presencia de una respuesta de linfocitos T persistente frente a determinados microbios (p. ej., *M. tuberculosis, Treponema pallidum* u hongos), las citocinas derivadas de los linfocitos T son responsables de la activación crónica de los macrófagos y la formación del granuloma. Los granulomas también pueden aparecer en algunas enfermedades de mecanismo inflamatorio, sobre todo la enfermedad de Crohn, que se incluye dentro de las enfermedades inflamatorias intestinales y es una causa importante de inflamación granulomatosa en EE. UU., y una enfermedad de etiología desconocida que se llama *sarcoidosis*. **La tuberculosis es el prototipo de enfermedad granulomatosa provocada por una infección y siempre se debería descartar como causa cuando se identifiquen granulomas.** En esta enfermedad, el granuloma se conoce como *tubérculo*. Los patrones morfológicos de las distintas enfermedades granulomatosas pueden ser lo bastante distintos como para permitir el diagnóstico con razonable precisión (v. tabla 3.9), aunque siempre es preciso identificar el agente etiológico específico con tinciones especiales (p. ej., tinciones acidorresistentes para el bacilo tuberculoso), con cultivo (tuberculosis e infecciones por hongos), con técnicas moleculares (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa para la tuberculosis) o con técnicas serológicas (p. ej., sífilis).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 3.9 Ejemplos de enfermedades con inflamación granulomatosa

Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*	Granuloma caseoso (tubérculo): foco de macrófagos activados (células epitelioides), revestidos por fibroblastos, linfocitos, histiocitos, ocasionales células gigantes de Langhans; necrosis central con material amorfo granular; bacilos acidorresistentes
Lepra	*Mycobacterium leprae*	Bacilos acidorresistentes dentro de macrófagos; granulomas no caseificantes
Sífilis	*Treponema pallidum*	Goma: lesión de microscópica a visible, pared circundante de macrófagos; infiltrado de células plasmáticas; las células centrales están necróticas sin pérdida de su contorno celular; resulta difícil identificar los gérmenes en el tejido
Enfermedad por arañazo de gato	Bacilos gramnegativos	Granuloma redondeado o estrellado que contiene residuos granulares centrales y neutrófilos reconocibles; las células gigantes son poco frecuentes
Sarcoidosis	Etiología desconocida	Granulomas no caseificantes con abundantes macrófagos activados
Enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria intestinal)	Reacción inmunitaria frente a gérmenes intestinales no bien definidos y posiblemente autoantígenos	Ocasionales granulomas no caseificantes en la pared del intestino con un denso infiltrado inflamatorio crónico

RESUMEN

INFLAMACIÓN CRÓNICA

- La inflamación crónica es una respuesta prolongada del huésped frente a estímulos persistentes que puede aparecer tras una inflamación aguda no resuelta o ser crónica desde un principio.
- Se produce por microbios resistentes a la eliminación, en las respuestas inmunitarias frente a los antígenos propios y ambientales y por algunas sustancias tóxicas (p. ej., la sílice); es la base de muchas enfermedades con importancia médica.
- Se caracteriza por la coexistencia de inflamación, lesión tisular, intentos de reparación mediante cicatrización y respuestas inmunitarias.
- El infiltrado celular incluye macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y otros leucocitos.
- Viene mediada por citocinas elaboradas por los macrófagos y los linfocitos (sobre todo linfocitos T); las interacciones bidireccionales entre estas células tiende a amplificar y prolongar la reacción inflamatoria.
- La inflamación granulomatosa es un patrón específico a nivel morfológico de inflamación crónica inducida por la activación de los linfocitos T y los macrófagos en respuesta a un agente que es resistente a la erradicación.

EFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación, aunque sea localizada, se asocia a reacciones sistémicas inducidas por las citocinas, que se llaman de forma colectiva respuesta de fase aguda. Cualquiera que haya tenido un episodio grave de una enfermedad bacteriana o vírica (p. ej., neumonía o gripe) habrá sentido en carne propia las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. Estos cambios son reacciones a las citocinas, cuya producción se estimula por productos bacterianos, como los LPS, el ARN bicatenario de los virus y otros estímulos inflamatorios. Las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 son importantes mediadores de la reacción de fase aguda; otras citocinas, entre las cuales destacan sobre todo los interferones de tipo I, también contribuyen a esta reacción.

La respuesta de fase aguda incluye varios cambios clínicos y anatomopatológicos:

- La **fiebre,** caracterizada por el aumento de la temperatura corporal, en general entre 1 y 4 °C, es una de las manifestaciones más llamativas de la respuesta de fase aguda, sobre todo cuando la inflamación se asocia a una infección. Las sustancias que fomentan la aparición de la fiebre se llaman *pirógenos*. El aumento de la temperatura corporal se debe a las prostaglandinas elaboradas por las células vasculares y perivasculares del hipotálamo. Los productos bacterianos, como los LPS (llamados *pirógenos exógenos*), estimulan la liberación de citocinas como IL-1 y TNF (llamados *pirógenos endógenos*) por los leucocitos, y estos aumentan las enzimas (ciclooxigenasas) que convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas. En el hipotálamo, las prostaglandinas, sobre todo PGE_2, estimulan la producción de neurotransmisores que reajustan el punto de control de la temperatura en un nivel más alto. Los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. No está claro cómo, ni incluso si, la fiebre contribuye a la respuesta defensiva del huésped.
- Las **proteínas de fase aguda** son proteínas plasmáticas, principalmente sintetizadas en el hígado, cuyas concentraciones plasmáticas pueden aumentar varios cientos de veces como parte de la respuesta ante los estímulos inflamatorios. Tres de las mejor conocidas de estas proteínas son la proteína C reactiva (CRP), el fibrinógeno y la proteína del amiloide A sérico (SAA). La síntesis de estas moléculas por los hepatocitos se estimula por las citocinas. Muchas proteínas de fase aguda, como la CRP y el SAA, se ligan a las paredes de las células microbianas y pueden comportarse como opsoninas y fijar el complemento. Los fibrinógenos se unen a los eritrocitos y provocan la formación de pilas que se sedimentan con mayor rapidez por unidad de densidad que los eritrocitos aislados. Esta es la base para medir la *velocidad de sedimentación globular,* una prueba sencilla para medir la respuesta inflamatoria causada por cualquier estímulo. Las proteínas de fase aguda tienen efectos beneficiosos durante la inflamación aguda, pero una producción prolongada de las mismas (sobre todo SAA) en situaciones de inflamación crónica puede en ocasiones provocar una *amiloidosis secundaria* (v. capítulo 5). El aumento de las concentraciones de CRP sérica sirve como marcador de un aumento del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Se plantea

booksmedicos.org

que la inflamación de las placas ateroescleróticas coronarias predispone a la trombosis y posterior infarto. Otro péptido cuya producción está aumentada en la respuesta de fase aguda es el péptido regulador del hierro *hepcidina*. El aumento crónico de las concentraciones de hepcidina plasmática reduce la disponibilidad de hierro y explica la *anemia* asociada a la inflamación crónica (v. capítulo 12).

- La **leucocitosis** es una característica frecuente de las reacciones inflamatorias, sobre todo las inducidas por infecciones bacterianas. El recuento de leucocitos suele llegar a 15.000-20.000 células/ml, aunque en ocasiones alcanza concentraciones muy elevadas, en el orden de 40.000-100.000 células/ml. Estas elevaciones tan extremas se suelen denominar *reacciones leucemoides*, dado que se parecen (y se deben diferenciar) a los recuentos de leucocitos propios de las leucemias. La leucocitosis inicialmente se produce por la liberación acelerada de células de la reserva medular posmitótica (causada por las citocinas, incluidos el TNF y la IL-1) y por eso se asocia a un aumento del número de neutrófilos inmaduros en la sangre, lo que se denomina *desviación izquierda*. La infección prolongada también induce la proliferación de precursores medulares, por el aumento de la producción de los factores estimuladores de las colonias (CSF). Por tanto, si se mantiene la inflamación, la producción medular de leucocitos aumenta, un efecto que suele ser superior al necesario para compensar la pérdida de estas células en la reacción inflamatoria. (Véase también el análisis de la leucocitosis en el capítulo 12.) La mayor parte de las infecciones bacterianas inducen un aumento del recuento de neutrófilos de la sangre, que se llama *neutrofilia*. Las infecciones víricas, como la mononucleosis infecciosa, la parotiditis o el sarampión, provocan un aumento absoluto del número de linfocitos *(linfocitosis)*. En algunas alergias e infestaciones parasitarias, aumenta el número de eosinófilos de la sangre, causando *eosinofilia*. Algunas infecciones (fiebre tifoidea e infecciones causadas por algunos virus, rickettsias y determinados protozoos) se asocian a una reducción del número de leucocitos circulantes *(leucopenia)*.
- Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda incluyen un aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial; menos sudoración, principalmente por un redireccionamiento del flujo de sangre de los lechos vasculares cutáneos a los profundos para reducir la pérdida de calor a través de la piel; escalofríos, temblor (búsqueda de calor), anorexia, somnolencia y malestar, posiblemente por las acciones de las citocinas sobre las células del encéfalo.

En las infecciones bacterianas graves **(sepsis)**, la gran cantidad de bacterias y sus productos de la sangre estimulan la producción de enormes cantidades de diversas citocinas, sobre todo TNF e IL-1. Las concentraciones altas de estas citocinas en la sangre determinan unas alteraciones clínicas y anatomopatológicas generalizadas, como la coagulación intravascular diseminada, el shock hipotensivo y trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina e hiperglucemia. Esta tríada clínica se llama *shock séptico* y se comenta de forma detallada en el capítulo 4. Se puede producir un síndrome parecido al shock séptico como complicación de algunos trastornos no infecciosos, como las quemaduras graves, los traumatismos, la pancreatitis y otros procesos graves. De forma colectiva, estas reacciones se llaman *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*.

En el siguiente apartado se analiza el proceso de la reparación, que es una respuesta de curación frente a la destrucción tisular causada por la inflamación u otras causas.

RESUMEN

EFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

- Fiebre: las citocinas (TNF, IL-1) estimulan la producción de PG en el hipotálamo.
- Producción de proteínas de fase aguda: proteína C reactiva, otras; síntesis estimulada por citocinas (IL-6, otras), que actúan sobre los hepatocitos.
- Leucocitosis: las citocinas (CSF) estimulan la producción de leucocitos a partir de precursores de la médula ósea.
- En algunas infecciones graves, shock séptico: caída de la presión arterial, coagulación intravascular diseminada, alteraciones metabólicas; inducido por concentraciones altas de TNF y otras citocinas.

REPARACIÓN TISULAR

Perspectiva general de la reparación tisular

Un aspecto esencial para la supervivencia de un organismo es su capacidad de reparar las lesiones causadas por las agresiones tóxicas y la inflamación. De hecho, la respuesta inflamatoria frente a los microbios y los tejidos lesionados no solo sirve para eliminar estos riesgos, sino que también pone en marcha el proceso de reparación.

La reparación de los tejidos lesionados se produce mediante dos tipos de reacciones: regeneración por proliferación de las células residuales (no dañadas) y maduración de las células madre tisulares y depósito de tejido conjuntivo para formar una cicatriz (fig. 3.23).

- **Regeneración.** Algunos tejidos pueden sustituir los componentes lesionados y básicamente recuperar una situación de

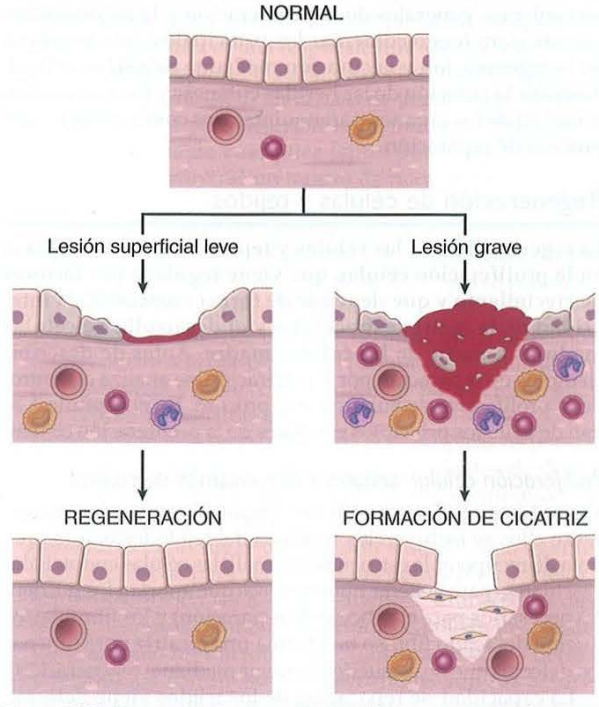


Figura 3.23 Mecanismos de reparación de tejidos: regeneración y formación de la cicatriz. Tras una lesión leve, que daña el epitelio pero no el tejido subyacente, se produce la resolución mediante regeneración, pero, cuando la lesión es más grave y afecta al tejido conjuntivo, la reparación se asocia a la formación de una cicatriz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

normalidad, proceso que se llama *regeneración*. La regeneración se produce por proliferación de las células que sobreviven a la agresión y conservan la capacidad de proliferar, por ejemplo en los epitelios que se dividen con rapidez de la piel o el intestino y en algunos órganos parenquimatosos, entre los que destaca el hígado. En otros casos, las células madre tisulares pueden contribuir a la recuperación de los tejidos lesionados. Sin embargo, aunque los animales inferiores, como la salamandra o los peces, pueden regenerar miembros o apéndices enteros, los mamíferos tienen una capacidad de regeneración de los tejidos y órganos dañados limitada y solo algunos componentes de la mayor parte de los tejidos se pueden recuperar por completo.

- **Depósito de tejido conjuntivo (formación de cicatriz).** Cuando los tejidos lesionados no son capaces de recuperarse por completo o las estructuras de soporte del tejido presentan lesiones graves, la reparación se consigue depositando tejido conjuntivo (fibroso), un proceso que se traduce en la formación de una *cicatriz*. Aunque la cicatriz fibrosa no es normal, consigue aportar una estabilidad estructural suficiente como para que el tejido dañado consiga recuperar la función. El término *fibrosis* se suele emplear para aludir al depósito extenso de colágeno que afecta a los pulmones, el hígado, los riñones y otros órganos como consecuencia de la inflamación crónica o en el miocardio tras una necrosis isquémica extensa (infarto). Cuando la fibrosis se desarrolla en un tejido ocupado por un exudado inflamatorio, se denomina *organización* (como sucede en la neumonía organizativa que afecta a los pulmones).

Después de muchas lesiones frecuentes, la regeneración y la formación de cicatrices contribuyen en grado variable a la reparación final. En ambos procesos, proliferan diversas células y existen estrechas interacciones entre estas y la matriz extracelular (MEC). En primer lugar, se abordan los mecanismos generales de la proliferación y la regeneración celular, para luego comentar las principales características de la regeneración y la curación mediante cicatriz y, al final, describir la curación de las heridas cutáneas y la cicatrización (fibrosis) de los órganos parenquimatosos como ejemplos del proceso de reparación.

Regeneración de células y tejidos

La regeneración de las células y tejidos lesionados se basa en la proliferación celular, que viene regulada por factores de crecimiento y que depende de forma esencial de la integridad de la matriz extracelular y el desarrollo de células maduras a partir de las células madre. Antes de describir ejemplos de reparación por regeneración, se analiza el control de la proliferación celular en este proceso. En el capítulo 1 se han descrito los principios generales de la proliferación celular.

Proliferación celular: señales y mecanismos de control

Varios tipos celulares proliferan durante la reparación tisular. Entre ellos se incluyen los residuos del tejido lesionado (que trata de recuperar la estructura normal), las células endoteliales vasculares (para generar nuevos vasos que aportan los nutrientes necesarios para el proceso de reparación) y los fibroblastos (fuente del tejido fibroso que forma una cicatriz para rellenar los defectos que no se pueden corregir mediante regeneración).

La capacidad de reparación de los tejidos viene determinada, en parte, por su capacidad proliferativa intrínseca. En algunos tejidos (que a veces se llaman *lábiles*), las células se pierden de forma constante y se deben sustituir por células nuevas procedentes de células madre tisulares y progenitores inmaduros que proliferan con rapidez. Estos tipos de tejido incluyen las células hematopoyéticas medulares y de muchos epitelios de superficie, como las capas basales de los epitelios escamosos de la piel, la cavidad oral, la vagina y el cuello uterino; los epitelios cúbicos de los conductos que drenan las glándulas exocrinas (salivales, páncreas, árbol biliar); el epitelio cilíndrico del tubo digestivo, el útero y las trompas de Falopio; y el epitelio transicional del tracto urinario. Estos tejidos tienen capacidad de regenerarse con rapidez tras una lesión siempre que se conserve la población de células de reserva.

Otros tejidos (llamados *estables*) están constituidos por células que normalmente se encuentran en el estadio G_0 del ciclo celular, sin proliferar, pero que pueden hacerlo en respuesta a una lesión o una pérdida de masa tisular. Entre estos tejidos se incluyen los parénquimas de la mayor parte de los órganos sólidos, como el hígado, el páncreas o el riñón. Las células endoteliales, los fibroblastos y las células musculares lisas también son quiescentes en condiciones normales, pero pueden proliferar como respuesta a factores de crecimiento, una reacción especialmente importante en la cicatrización de las heridas.

Algunos tejidos (llamados *permanentes*) están constituidos por células no proliferativas con diferenciación terminal, como sucede con la mayor parte de las neuronas y las células musculares cardíacas. Las lesiones de estos tejidos son irreversibles y provocan una cicatriz, dado que las células no pueden regenerarse. En general, se considera que las células musculares esqueléticas no tienen capacidad de dividirse, pero las células satélite unidas a la vaina endomisial aportan cierta capacidad regenerativa a este tipo de tejido.

La proliferación celular se regula por señales aportadas por los factores de crecimiento y la matriz extracelular. Se han descrito muchos factores de crecimiento distintos, algunos de los cuales actúan sobre múltiples tipos de célula, mientras que otros son específicos (v. capítulo 1). Los factores de crecimiento se producen típicamente por las células próximas al foco de lesión y las fuentes más importantes son los macrófagos activados por la lesión, aunque también las células epiteliales y estromales pueden elaborar algunos. Varios factores de crecimiento se unen a las proteínas de la MEC y se muestran en los lugares de daño tisular en concentraciones altas. Todos los factores de crecimiento activan vías de transmisión de señales que en último término inducen cambios en la expresión de genes que empujan a la célula a seguir el ciclo celular y apoyan la síntesis de moléculas y orgánulos necesarios para la división celular (v. capítulo 1). Además de responder a factores de crecimiento, las células emplean las integrinas para unirse a las proteínas de la MEC, y las señales procedentes de las integrinas también pueden estimular la proliferación celular.

En el proceso de regeneración, la proliferación de las células residuales se complementa con el desarrollo de células maduras a partir de las células madre. En el capítulo 1, se comentaron los principales tipos de células madre. En los adultos, las más importantes para la regeneración tras una lesión son las células madre tisulares. Estas residen en nichos especializados y se cree que una lesión activa señales de estos nichos que causan que las células madre quiescentes empiecen a proliferar y se diferencien en las células maduras, que repueblan los tejidos dañados.

Mecanismos de regeneración de tejidos

La importancia de la regeneración para la reposición de los tejidos dañados depende de los distintos tipos de tejido y la intensidad de la lesión.

- En los epitelios del tubo digestivo o la piel, las células lesionadas son rápidamente sustituidas por proliferación de las

booksmedicos.org

células residuales y diferenciación de células procedentes de las células madre tisulares, siempre que la membrana basal subyacente se conserve intacta. Las células epiteliales residuales elaboran los factores de crecimiento implicados en estos procesos. Las células recién generadas migran para rellenar el defecto creado por la lesión y se recupera la integridad del tejido (v. fig. 3.23).

- También pueden regenerarse los tejidos de los órganos parenquimatosos cuyas células tienen capacidad proliferativa, aunque se suele tratar de un proceso limitado, salvo en el hígado. El páncreas, las glándulas suprarrenales, la tiroides y el pulmón tienen cierta capacidad regenerativa. La extirpación quirúrgica de un riñón induce una respuesta compensadora en el otro que produce hipertrofia e hiperplasia de las células del conducto proximal. No se comprenden bien los mecanismos de esta respuesta, aunque posiblemente impliquen la producción local de factores de crecimiento e interacciones de las células con la MEC. La extraordinaria capacidad que tiene el hígado de regenerarse lo convierte en un modelo útil para el estudio de este proceso, como se comenta a continuación.

La recuperación de la arquitectura normal del tejido solo ocurre si el tejido residual está intacto a nivel estructural, por ejemplo tras una resección quirúrgica parcial del hígado. Por el contrario, cuando todo el tejido está dañado por una infección o inflamación, la regeneración será incompleta y se asociará a cicatrización. Por ejemplo, una destrucción hepática extensa con colapso de la trama de reticulina, como se encuentra en un absceso hepático, producirá cicatriz, aunque los hepatocitos residuales tengan capacidad regenerativa.

Regeneración hepática

El hígado humano tiene una notable capacidad regenerativa, como demuestra su crecimiento tras una hepatectomía parcial, por resección tumoral o para trasplante hepático de donante vivo. La imagen mitológica de la regeneración hepática es el recrecimiento del hígado de Prometeo, al que un águila le comía todos los días dicho órgano como castigo por haber robado el secreto del fuego impuesto por Zeus, pero cada noche le volvía a crecer. La realidad, aunque menos dramática, sigue siendo bastante impresionante.

La regeneración hepática se produce por dos mecanismos fundamentales: proliferación de los hepatocitos residuales y repoblación a partir de células progenitoras. El tipo de mecanismo predominante depende de la naturaleza de la lesión.

- **Proliferación de hepatocitos tras una hepatectomía parcial.** En las personas, se puede corregir una resección hasta del 90% del hígado mediante la proliferación de los hepatocitos residuales. Este proceso depende de citocinas, como la IL-6 elaborada por las células de Kupffer, y de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), producido por muchos tipos celulares.
- **Regeneración hepática a partir de células progenitoras.** En situaciones en las que se altera la capacidad proliferativa de los hepatocitos, como una lesión crónica o un proceso inflamatorio hepático, las células progenitoras hepáticas contribuyen a la repoblación. En los roedores, estas células progenitoras se han llamado *células ovales* por la forma de sus núcleos. Algunas de estas células progenitoras residen en nichos especializados llamados *canales de Hering*, en los que los canalículos biliares se conectan con los conductos biliares de mayor calibre. Las señales que controlan la proliferación de las células progenitoras y su diferenciación en hepatocitos maduros siguen siendo objeto de investigación activa.

RESUMEN

REPARACIÓN MEDIANTE REGENERACIÓN

- Los distintos tejidos están constituidos por células que se dividen de forma continua (epitelios, tejidos hematopoyéticos), células quiescentes normalmente, pero capaces de proliferar (la mayor parte de los órganos parenquimatosos), y células que no se dividen (neuronas, músculo cardíaco y esquelético). La capacidad regenerativa de un tejido depende de la capacidad de proliferar de las células que lo constituyen.
- La proliferación celular se controla por el ciclo celular y se estimula por factores de crecimiento e interacciones entre las células y la matriz extracelular.
- La regeneración del hígado es el ejemplo clásico de reparación mediante regeneración. Se activa por citocinas y factores de crecimiento elaborados en respuesta a la pérdida de masa hepática y la inflamación. En distintas situaciones, se puede producir regeneración mediante la proliferación de los hepatocitos que sobreviven o la repoblación a partir de células progenitoras.

Reparación mediante cicatrización

Si la regeneración por sí sola no consigue la reparación, será preciso sustituir las células lesionadas por tejido conjuntivo con formación de una cicatriz o combinar la regeneración de algunas células residuales con la formación de la cicatriz. Como se ha comentado anteriormente, pueden aparecer cicatrices si las lesiones tisulares son graves o crónicas y se traduce en lesiones de las células parenquimatosas y los epitelios además de la trama de tejido conjuntivo o si se lesionan las células que no se dividen. A diferencia de la regeneración, que implica la restitución de los componentes tisulares, la formación de cicatriz es una respuesta que «parchea» en lugar de recuperar el tejido. Se suele usar el término *cicatriz* en relación con la *curación de las heridas* de la piel, pero también se podría emplear para describir la sustitución de las células parenquimatosas de cualquier tejido por colágeno, como ocurre en el corazón tras un infarto de miocardio.

Pasos en la formación de cicatriz

La reparación mediante depósito de tejido conjuntivo se realiza mediante una serie de pasos secuenciales que se producen tras la lesión del tejido (fig. 3.24).

- A los pocos minutos de la lesión, se forma un tapón hemostático constituido por plaquetas (v. capítulo 4), que detiene la hemorragia y sirve como andamiaje para la infiltración por células inflamatorias.
- **Inflamación.** Este paso corresponde a las típicas respuestas inflamatorias agudas y crónicas. Los productos de degradación de la activación del complemento, las quimiocinas liberadas por las plaquetas activadas y otros mediadores generados en el lugar de la lesión actúan como agentes quimiotácticos para reclutar a los neutrófilos y luego a los monocitos en las 6-48 h siguientes. Como se ha descrito antes, estas células inflamatorias eliminan los agentes lesivos, como los microbios que han atravesado la herida, y retiran los residuos. **Los macrófagos son los actores centrales en el proceso de reparación.** Los macrófagos M1 eliminan los microbios y el tejido necrótico y fomentan la inflamación mediante un asa de retroalimentación positiva, y los macrófagos M2 elaboran factores de crecimiento que estimulan la proliferación de muchos tipos celulares en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

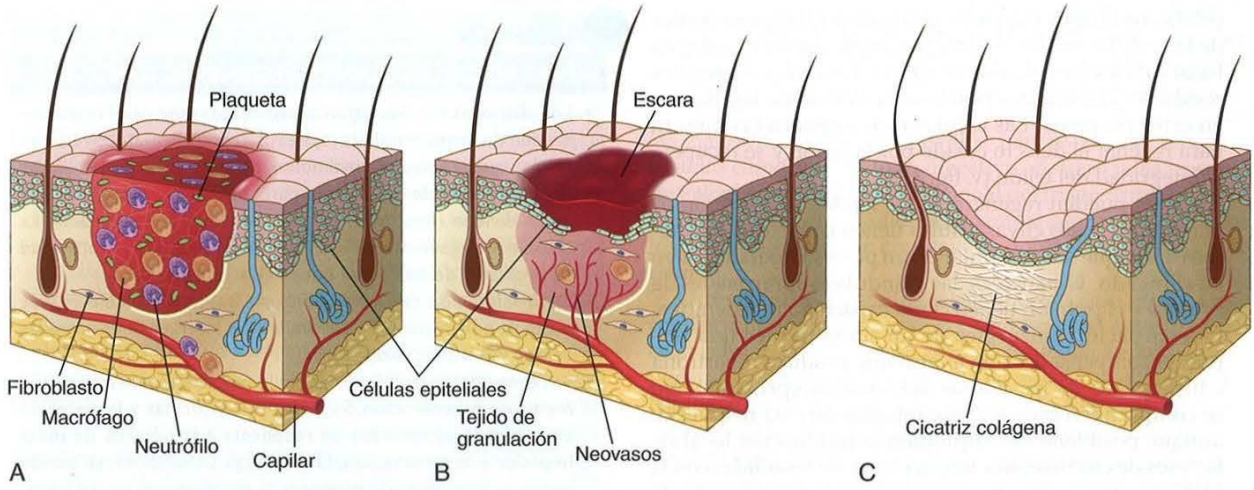


Figura 3.24 Pasos en la reparación mediante cicatrización: curación de una herida extensa en la piel. Se muestra un ejemplo de cicatrización por segunda intención. (A) Tapón hemostático e inflamación. (B) Proliferación de células epiteliales; formación de tejido de granulación por crecimiento vascular y proliferación de fibroblastos. (C) Remodelación para generar una cicatriz fibrosa.

el siguiente paso de la reparación. Cuando se consigue eliminar el agente lesivo y las células necróticas, la inflamación se resuelve; no se ha definido todavía bien cómo se consigue eliminar la inflamación en la mayor parte de las lesiones.

- **Proliferación celular.** En el siguiente estadio, que tarda hasta 10 días, varios tipos celulares, como las células epiteliales, endoteliales y vasculares de otro tipo y los fibroblastos proliferan y migran hacia esta herida, ya limpia, para cerrarla. Cada tipo celular realiza una función propia.
  - Las *células epiteliales* responden a los factores de crecimiento elaborados a nivel local y migran por encima de la herida para cubrirla.
  - Las *células endoteliales y otras células vasculares* proliferan para generar nuevos vasos, un proceso llamado **angiogenia.** Dada la importancia de este proceso en las respuestas fisiológicas del huésped y en muchas situaciones patológicas, se describe de forma más detallada a continuación.
  - Los *fibroblastos* proliferan y migran hacia el foco de lesión, donde depositan fibras de colágeno para formar la cicatriz.
  - La combinación de fibroblastos en proliferación, tejido conjuntivo laxo, neovasos y células inflamatorias crónicas dispersas constituye un tipo de tejido propio de las heridas en fase de curación, que se llama *tejido de granulación*. Este término deriva del aspecto macroscópico rosado, granular y blando, que recuerda al que existe debajo de la costra en una herida cutánea.
- **Remodelación.** El tejido conjuntivo depositado por los fibroblastos se reorganiza para generar la *cicatriz* fibrosa estable. Este proceso comienza a las 2-3 semanas de la lesión y puede persistir durante meses o años.

La cicatrización de las heridas cutáneas puede clasificarse en *curación por primera intención (cierre primario)*, que indica una regeneración epitelial con cicatriz mínima, como se observa en las incisiones quirúrgicas apuestas de forma adecuada; y *curación por segunda intención (cierre secundario)*, que alude a heridas grandes que se curan por una combinación de regeneración y cicatrización. Dado que los procesos fundamentales de ambos tipos de cicatrización representan un continuo de la regeneración a la cicatrización, no se establecen diferencias entre ellos en el análisis de los acontecimientos clave de la reparación tisular.

Angiogenia

La angiogenia es el proceso de desarrollo de nuevos vasos a partir de los previos. Es fundamental en la cicatrización de las lesiones, para el desarrollo de circulación colateral en focos de isquemia y para permitir a los tumores superar un tamaño por encima de las limitaciones generadas por su riego inicial. Se han hecho grandes esfuerzos para comprender los mecanismos de la angiogenia y se han desarrollado tratamientos orientados a aumentarla (p. ej., mejorar el flujo del corazón dañado por ateroesclerosis coronaria) o inhibirla (frustrar el crecimiento de un tumor o bloquear el crecimiento de vasos patológicos, como sucede en la degeneración húmeda de la mácula del ojo).

La angiogenia se basa en la formación de nuevos vasos a partir de gemaciones en los vasos previos y sigue estos pasos (fig. 3.25):

- Vasodilatación en respuesta al NO y aumento de permeabilidad inducido por el VEGF.
- Separación de los pericitos de la superficie abluminal y degradación de la membrana basal para permitir la formación de una yema vascular.
- Migración de las células endoteliales hacia el área de daño tisular.
- Proliferación de las células endoteliales justo por detrás del frente de avance («punta») de las células que migran.
- Remodelación a tubos capilares.
- Reclutamiento de las células periendoteliales (pericitos de los pequeños capilares y células musculares lisas para los vasos más grandes) para formar el vaso maduro.
- Supresión de la proliferación y migración endotelial y depósito de membrana basal.

Se ha sugerido que existen células progenitoras endoteliales en la médula ósea, que se pueden reclutar para fomentar la formación de nuevos vasos. Sin embargo, es posible que estas células tengan un papel mínimo en la angiogenia asociada a la cicatrización de la mayor parte de las heridas, si tienen alguno.

booksmedicos.org

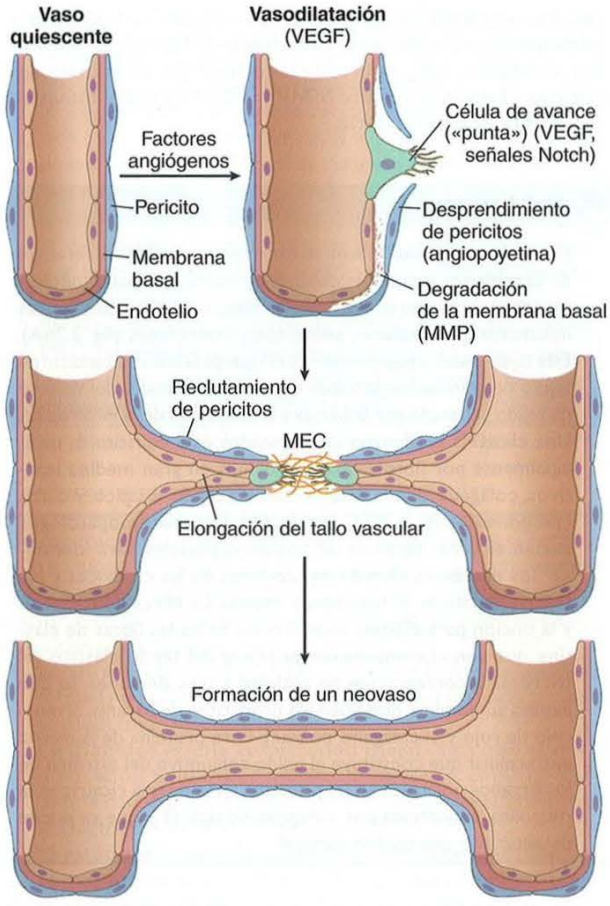


Figura 3.25 Angiogenia. En la reparación tisular, la angiogenia ocurre principalmente por la gemación de nuevos vasos. Se ilustran los pasos de este proceso y las principales señales implicadas. Los vasos neoformados se unen con otros vasos (no se muestra) para crear un lecho vascular nuevo.

En el proceso de angiogenia participan diversas vías de transmisión de señales, interacciones intercelulares, proteínas de la MEC y enzimas tisulares.

- **Factores de crecimiento.** Los VEGF, principalmente VEGF-A (v. capítulo 1), estimulan la migración y la proliferación de las células endoteliales, iniciando así el proceso de formación de gemas capilares en la angiogenia. Fomentan la vasodilatación porque estimulan la producción de NO y contribuyen a la formación de una luz vascular. Los *factores de crecimiento de fibroblastos (FGF)*, principalmente FGF-2, estimulan la proliferación de las células endoteliales. También fomentan la migración de los macrófagos y los fibroblastos a la zona lesionada y estimulan la migración de las células epiteliales para cubrir las heridas epidérmicas. Es preciso estabilizar los vasos neoformados mediante el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas y el depósito de tejido conjuntivo. Parece que en este proceso de estabilización participan muchos factores de crecimiento, incluidos PDGF y TGF-β. El PDGF recluta a más células musculares lisas y TGF-β suprime la proliferación y la migración endotelial y estimula la producción de proteínas de la MEC.
- **Transmisión de señales de Notch.** Gracias a las «conversaciones cruzadas» con VEGF, la vía de transmisión de señales de Notch regula la gemación y la ramificación de los nuevos vasos y, de este modo, garantiza que los nuevos vasos tengan el espacio adecuado para poder irrigar de forma eficaz el tejido en curación.
- Las **proteínas de la MEC** participan en el proceso de gemación vascular en la angiogenia, principalmente mediante interacciones con los receptores para la integrina de las células endoteliales y aportando un andamiaje para el crecimiento de los vasos.
- Las **enzimas** de la MEC, sobre todo las metaloproteinasas de la matriz (MMP), degradan la MEC para permitir la remodelación y la extensión de los tubos vasculares.

Los vasos neoformados son permeables porque las uniones interendoteliales son incompletas y porque el VEGF, el factor de crecimiento que regula la angiogenia, aumenta la permeabilidad vascular. Esta permeabilidad exagerada explica en parte el edema que puede persistir en las heridas en cicatrización mucho después de resolverse la respuesta inflamatoria aguda.

Activación de fibroblastos y depósito de tejido conjuntivo

El depósito de tejido conjuntivo sigue dos pasos: 1) migración y proliferación de fibroblastos hacia el foco lesional, y 2) depósito de proteínas de la MEC elaboradas por estas células. Estos procesos se organizan mediante citocinas y factores de crecimiento producidos a nivel local, entre los que se incluyen PDGF, FGF-2 y TGF-β. Las principales fuentes de estos factores son las células inflamatorias, sobre todo los macrófagos activados por la vía alternativa (M2) y que infiltran la zona lesional.

En respuesta a las citocinas y los factores de crecimiento, los fibroblastos entran en la herida desde sus márgenes y migran hacia el centro. Algunas de estas células se pueden diferenciar en otras llamadas *miofibroblastos*, que contienen actina muscular lisa y tienen una importante actividad contráctil, permitiendo el cierre de la herida porque tiran de los márgenes hacia el centro. Los fibroblastos y los miofibroblastos activados también aumentan la actividad sintética y elaboran proteínas del tejido conjuntivo, sobre todo colágeno, que es el principal componente de una cicatriz totalmente desarrollada.

El *TGF-β* es la citocina más importante para la síntesis y el depósito de proteínas del tejido conjuntivo. Se produce por la mayor parte de las células en el tejido de granulación, incluidos los macrófagos activados por la vía alternativa. Las concentraciones de TGF-β en los tejidos no se regulan fundamentalmente a nivel de la transcripción del gen, sino mediante la activación tras la traducción de TGF-β latente, la velocidad de secreción de la molécula activa y factores en la MEC, sobre todo las integrinas, que fomentan o reducen la actividad del TGF-β. Además, las miofibrillas constituidas por fibrilina también regulan la biodisponibilidad de TGF-β (v. capítulo 6). El TGF-β estimula la migración y la proliferación, aumenta la síntesis de colágeno y fibronectina y reduce la degradación de la MEC por inhibición de las metaloproteinasas. El TGF-β no solo participa en la formación de la cicatriz tras una lesión, sino también en el desarrollo de fibrosis pulmonar, hepática y renal tras la inflamación crónica. El TGF-β tiene también efectos antiinflamatorios, que sirven para limitar y terminar las respuestas inflamatorias. Lo consigue inhibiendo la proliferación de los linfocitos y la actividad de otros leucocitos.

Cuando progresa la cicatrización, disminuye el número de fibroblastos que proliferan y nuevos vasos, pero los fibroblastos van adquiriendo un fenotipo más sintético y por eso aumenta el depósito de MEC. La síntesis de colágeno es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

necesaria para que la herida en curación se vuelva fuerte y estable a nivel mecánico. La síntesis de colágeno por los fibroblastos comienza en las fases iniciales de la cicatrización (días 3-5) y se mantiene durante varias semanas, según el tamaño de la herida. La acumulación neta de colágeno depende no solo del aumento de la síntesis, sino también de una menor degradación de colágeno (comentado más adelante). Cuando madura la cicatriz, se produce una regresión progresiva de los vasos, de forma que el tejido de granulación ricamente vascularizado se acaba convirtiendo en una cicatriz avascular pálida.

Remodelado del tejido conjuntivo

Una vez formada la cicatriz, se remodela para aumentar su fuerza y contraerse. La resistencia de la herida aumenta por la formación de enlaces cruzados de colágeno y el mayor tamaño de las fibras de colágeno. Además, se produce un cambio del tipo de colágeno que se deposita, que pasa de ser de tipo III en las primeras fases de la reparación al de tipo I, más resistente. En las heridas cutáneas bien suturadas, se puede recuperar una resistencia equivalente al 70-80% de la piel normal en 3 meses. La contracción de la herida se debe inicialmente a los miofibroblastos y luego a los enlaces cruzados de las fibras de colágeno.

Con el tiempo, el tejido conjuntivo se degrada y la cicatriz se retrae. Esta degradación de los colágenos y otros componentes de la MEC se debe a una familia de *metaloproteinasas de matriz* (MMP), que reciben este nombre porque su actividad enzimática depende de iones metálicos (p. ej., cinc). Las MMP se producen en distintos tipos de células (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales) y su síntesis y secreción se regulan por factores de crecimiento, citocinas y otras sustancias. Incluyen colagenasas intersticiales, que degradan el colágeno fibrilar (MMP-1, 2 y 3); gelatinasas (MMP-2 y 9), que degradan el colágeno amorfo y la fibronectina; y estromelisinas (MMP-3, 10 y 11), que degradan diversos componentes de la MEC, incluidos proteoglucanos, laminina, fibronectina y colágeno amorfo. La elastasa de los neutrófilos, la catepsina G, la plasmina y otras proteasas de serina pueden degradar también la MEC, pero tienen menos importancia en la remodelación de la herida que las MMP. Además, las colagenasas activadas pueden ser inhibidas con rapidez por inhibidores de metaloproteinasas específicos de cada tejido (TIMP), que son elaborados por la mayor parte de las células mesenquimatosas. Por eso, el equilibrio entre MMP y TIMP regula el tamaño y la naturaleza de la cicatriz.

MORFOLOGÍA

- El **tejido de granulación** se caracteriza por la proliferación de fibroblastos y capilares delicados y de delgada pared neoformados en una matriz extracelular laxa, a menudo con células inflamatorias mezcladas, sobre todo macrófagos (fig. 3.26A). Este tejido invade progresivamente el lugar de la lesión; la cantidad de tejido de granulación formada depende del tamaño del defecto de tejido generado por la herida y la intensidad de la inflamación.
- Una **cicatriz** o **fibrosis** de los tejidos está constituida principalmente por fibroblastos fusiformes en gran medida inactivos, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC (fig. 3.26B). Los anatomopatólogos suelen emplear técnicas de tinción especiales para identificar los diferentes elementos proteicos de las cicatrices y los tejidos fibróticos. El tricrómico detecta las fibras de colágeno y la tinción para elastina identifica las delicadas fibras de elastina, que son el componente principal del tejido elástico (el tricrómico corresponde en realidad a tres tinciones, lo que explica su nombre, que tiñen los eritrocitos de naranja, el músculo de rojo y el colágeno de azul). Otra proteína de la matriz extracelular que constituye el tejido conjuntivo del estroma de los órganos normales en las primeras fases de una cicatriz es la reticulina, constituida por colágeno de tipo III y que se puede detectar con una tinción especial.

RESUMEN

REPARACIÓN MEDIANTE LA FORMACIÓN DE CICATRICES

- La reparación ocurre por depósito de tejido conjuntivo y formación de cicatriz si el tejido lesionado no puede rege-

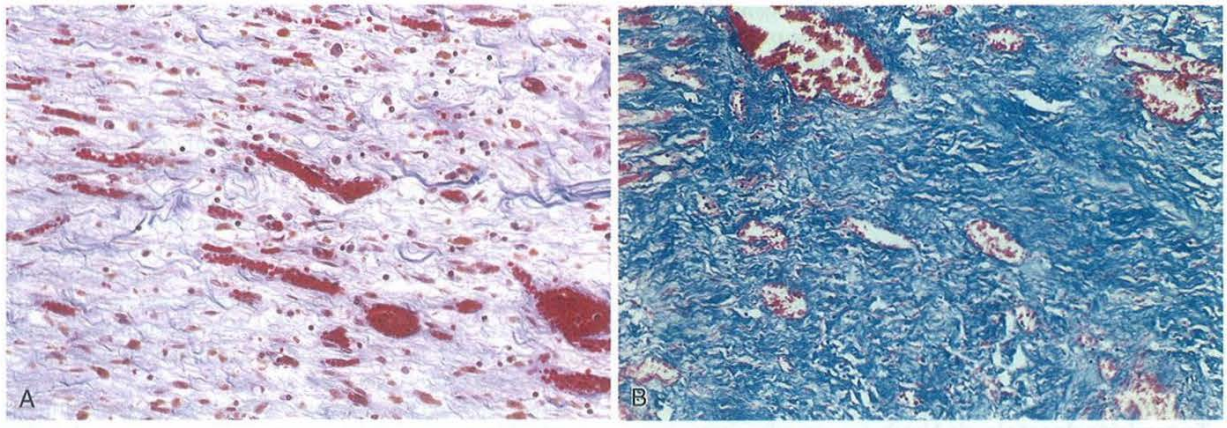


Figura 3.26 (A) Tejido de granulación que muestra numerosos vasos, edema y una matriz extracelular laxa, que contiene ocasionales células inflamatorias. El colágeno se ha teñido de azul con tinción tricrómica: en este momento el tejido colágeno maduro es mínimo. (B) Tinción tricrómica de una cicatriz madura que muestra un tejido colágeno denso (teñido de azul) y canales vasculares dispersos.

booksmedicos.org

nerarse o la trama estructural está lesionada y no permite la regeneración.

- Los principales pasos de la reparación por cicatrización son la formación del coágulo, la inflamación, la angiogenia y la formación de un tejido de granulación, la migración y la proliferación de los fibroblastos, la síntesis de colágeno y la remodelación del tejido conjuntivo.
- Los macrófagos son fundamentales porque organizan el proceso de reparación, eliminan los agentes lesivos y elaboran citocinas y factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células implicadas en este proceso.
- El TGF-β es un potente agente fibrogénico; el depósito de MEC depende del equilibrio entre los agentes fibrogénicos, las metaloproteinasas de matriz (MMP) que digieren la MEC y los inhibidores tisulares de las MMP (TIMP).

Factores que alteran la reparación tisular

La reparación tisular puede alterarse por diversos factores que reducen la calidad o la adecuación del proceso reparativo. Los factores que interfieren en la cicatrización pueden ser extrínsecos (p. ej., infecciones) o intrínsecos al tejido lesionado y locales o sistémicos:

- La **infección** es una de las causas más importantes de retraso en la cicatrización; prolonga la inflamación y puede aumentar las lesiones locales.
- La **diabetes** es una enfermedad metabólica que altera la reparación tisular por muchos motivos (v. capítulo 24) y es una causa importante de tipo sistémico de alteración en la cicatrización de las heridas.
- El **estado nutricional** influye mucho sobre la reparación; la malnutrición proteica y la deficiencia de vitamina C, por ejemplo, inhiben la síntesis de colágeno y retrasan la cicatrización.
- Los **glucocorticoides (esteroides)** tienen efectos antiinflamatorios bien demostrados y su administración produce cicatrices débiles porque inhiben la producción de TGF-β y disminuyen la fibrosis. En algunos casos, sin embargo, es deseable el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. Por ejemplo, en las infecciones corneales se pueden prescribir estos compuestos (además de antibióticos) para reducir el riesgo de opacidad por depósito de colágeno.
- Los **factores mecánicos,** como el aumento de presión local o la torsión, pueden determinar que las heridas se separen (dehiscencia).
- Una **mala perfusión,** secundaria a arterioesclerosis y diabetes o a una obstrucción del drenaje venoso (en las varices venosas), también altera la cicatrización.
- **Cuerpos extraños,** como fragmentos de acero, cristal e incluso hueso, dificultan la cicatrización.
- El **tipo y la extensión de la lesión tisular** condicionan la reparación. La reparación completa solo se produce en tejidos constituidos por células con capacidad proliferativa. Incluso en este caso, es probable que una lesión extensa impida una regeneración completa de los tejidos y se asocie a una pérdida al menos parcial de la función. Las lesiones de tejidos constituidos por células sin capacidad de dividirse se traduce siempre en una cicatriz; así sucede cuando se cura un infarto de miocardio.
- La **localización de la herida** y el tipo de tejido al que afecta también tienen importancia. Por ejemplo, cuando la inflamación aparece en espacios tisulares (cavidad pleural, peritoneal o sinovial), un exudado pequeño se podría reabsorber y digerir por las enzimas proteolíticas de los leucocitos, con la consiguiente resolución de la inflamación y recuperación de la arquitectura normal del tejido. Sin embargo, si el exudado es demasiado extenso para ser reabsorbido por completo, se reorganizará y durante este proceso crecerá tejido de granulación hacia el exudado con formación al final de una cicatriz fibrosa.

Ejemplos clínicos de curación y cicatrización de heridas anómalas

Las complicaciones de la reparación tisular pueden relacionarse con alteraciones en cualquiera de los componentes básicos del proceso, incluida una deficiente formación de la cicatriz, una excesiva formación de componentes de reparación y la aparición de contracturas.

Defectos de la cicatrización: heridas crónicas

Se encuentran en numerosas situaciones clínicas consecuencia de factores locales o sistémicos. Algunos ejemplos frecuentes son:

- *Úlceras venosas en las piernas* (fig. 3.27A), que aparecen más en ancianos por hipertensión venosa crónica, que se puede relacionar con varices venosas graves o insuficiencia cardíaca congestiva. Es frecuente encontrar depósitos de hierro (hemosiderina), por degeneración de los eritrocitos, y se pueden asociar a inflamación crónica. Estas úlceras no se curan por la falta de aporte de oxígeno al lecho ulceroso.
- *Úlceras arteriales* (fig. 3.27B), que aparecen en pacientes con ateroesclerosis de las arterias periféricas, sobre todo en relación con diabetes. La isquemia produce atrofia y posterior necrosis de la piel y los tejidos subyacentes. Estas lesiones pueden ser bastante dolorosas.
- *Úlceras por presión* (fig. 3.27C), que son áreas de ulceración cutánea con necrosis de los tejidos subyacentes en relación con una compresión prolongada contra el hueso, por ejemplo en pacientes ancianos inmóviles y encamados, con numerosas comorbilidades. Estas lesiones se producen por presión mecánica e isquemia local.
- *Úlceras diabéticas* (fig. 3.27D), que afectan a las extremidades inferiores y sobre todo los pies. La necrosis tisular y la falta de cicatrización son consecuencia de una enfermedad de pequeño vaso, que produce isquemia, neuropatía, alteraciones metabólicas sistémicas e infecciones secundarias. A nivel histológico, estas lesiones se caracterizan por úlceras epiteliales (fig. 3.27E) y abundante tejido de granulación en la dermis subyacente (fig. 3.27F).

En algunos casos, la falta de cicatrización provoca dehiscencia de las heridas (rotura). Aunque no es frecuente, aparece principalmente tras una cirugía abdominal y es consecuencia del aumento de la presión abdominal, asociada a los vómitos, la tos o un íleo.

Cicatrización excesiva

La formación excesiva de los componentes del proceso reparativo puede producir cicatrices hipertróficas y queloides. La acumulación de un exceso de colágeno puede generar una cicatriz sobreelevada que se llama *cicatriz hipertrófica*. A menudo estas crecen con rapidez y contienen numerosos miofibroblastos, pero suelen regresar en unos meses (fig. 3.28A). Las cicatrices hipertróficas suelen aparecer después de una lesión térmica o traumática con afectación de las capas profundas de la dermis. Si el tejido cicatricial supera

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 3.27 Heridas crónicas que ilustran defectos en la cicatrización de la herida. (A-D) Aspecto externo de las úlceras cutáneas. (A) Úlcera venosa en la pierna. (B) Úlcera arterial con una necrosis más extensa del tejido. (C) Úlcera diabética. (D) Úlcera por presión. (E) Aspecto histológico del cráter de una úlcera diabética. (F) Aspecto histológico de la inflamación crónica y tejido de granulación de una úlcera diabética. *(A-D, tomado de Eming SA, Margin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation,* Sci Transl Med *6:265, 2014.)*

los márgenes de la herida original y no regresa, se llama *queloide* (fig. 3.28B). Algunos individuos parecen predispuestos al desarrollo de queloides, sobre todo personas de origen africano.

La *granulación exuberante* es otro trastorno de la cicatrización caracterizado por la formación de una cantidad excesiva de tejido de granulación, que protruye por encima del nivel de la piel que lo rodea y bloquea la reepitelización (este proceso se ha llamado con enorme fervor poético *carne orgullosa*). El tejido de granulación exuberante se debe eliminar con bisturí eléctrico o extirparse quirúrgicamente para permitir que se recupere la continuidad epitelial. En pocos casos una cicatriz incisional o lesión traumática puede asociarse a una proliferación exuberante de fibroblastos u otros elementos de tejido conjuntivo que incluso pueden recidivar si se extirpan. Estas neoplasias, llamadas *desmoides* o *fibromatosis agresivas*, están en la zona de transición entre los tumores benignos y malignos de bajo grado.

La contracción de la herida es una parte importante de la cicatrización normal. Una exageración de este proceso ocasiona una *contractura* y puede provocar deformidad en la herida y los tejidos circundantes. Las contracturas son más frecuentes en las palmas, las plantas y la cara anterior del tórax. Suelen asociarse con más frecuencia a quemaduras graves y pueden limitar el movimiento articular.

Fibrosis en órganos parenquimatosos

El término *fibrosis* alude a un depósito excesivo de colágeno y otros componentes de la MEC en un tejido. Los términos *cicatriz* y *fibrosis* pueden emplearse como sinónimos, pero en general *fibrosis* se refiere a un depósito anormal de colágeno en órganos internos en las enfermedades crónicas. Los mecanismos básicos de la fibrosis son los mismos que participan en la formación de cicatrices en la piel durante la reparación tisular. La fibrosis es un proceso patológico inducido por estímulos lesivos persistentes, como infecciones crónicas y reacciones inmunitarias, y típicamente se asocia a pérdida de tejido (fig. 3.29). Puede provocar una disfunción importante del órgano, incluso llegando a insuficiencia del mismo.

Como se ha comentado anteriormente, la principal citocina involucrada en la fibrosis es el TGF-β. Los mecanismos que aumentan la actividad del TGF-β en la fibrosis no se comprenden de forma exacta, pero la muerte celular por necrosis o apoptosis y la producción de ERO parecen importantes estímulos desencadenantes, independientemente del tejido. Las células que producen el colágeno en respuesta a la estimulación por TGF-β pueden variar en función del tejido. En la mayor parte de los órganos, como los pulmones y el riñón, la principal fuente de colágeno son los miofibroblastos, pero las células estrelladas son las principales productoras de colágeno en la cirrosis hepática.

booksmedicos.org

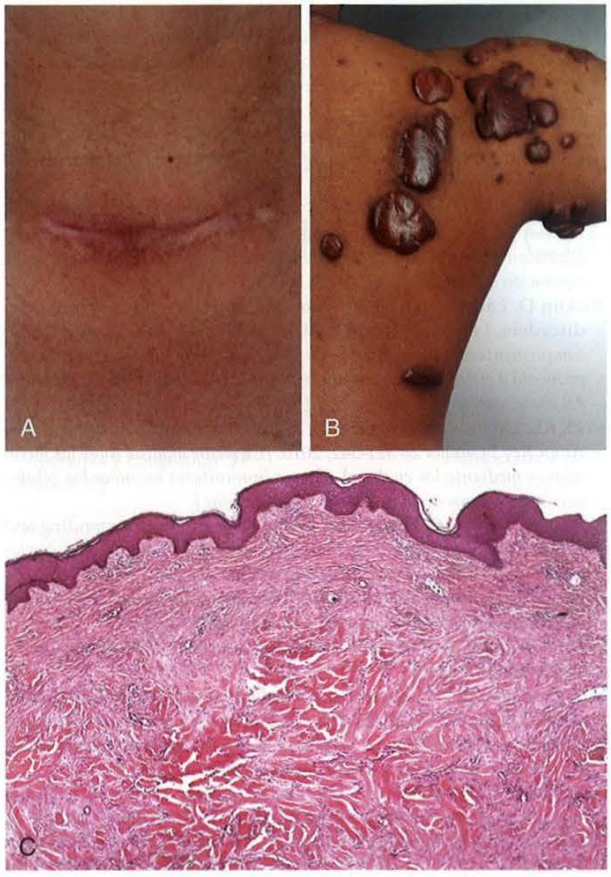


Figura 3.28 Cicatrización excesiva y depósito de colágeno. (A) Fotografía clínica de una cicatriz hipertrófica. (B) Fotografía clínica de un queloide. (C) Aspecto histológico de un queloide. Obsérvense los depósitos de tejido conjuntivo grueso en la dermis. *(A-B, tomado de Eming SA, Margin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation,* Sci Transl Med *6:265, 2014, p. 2.)*

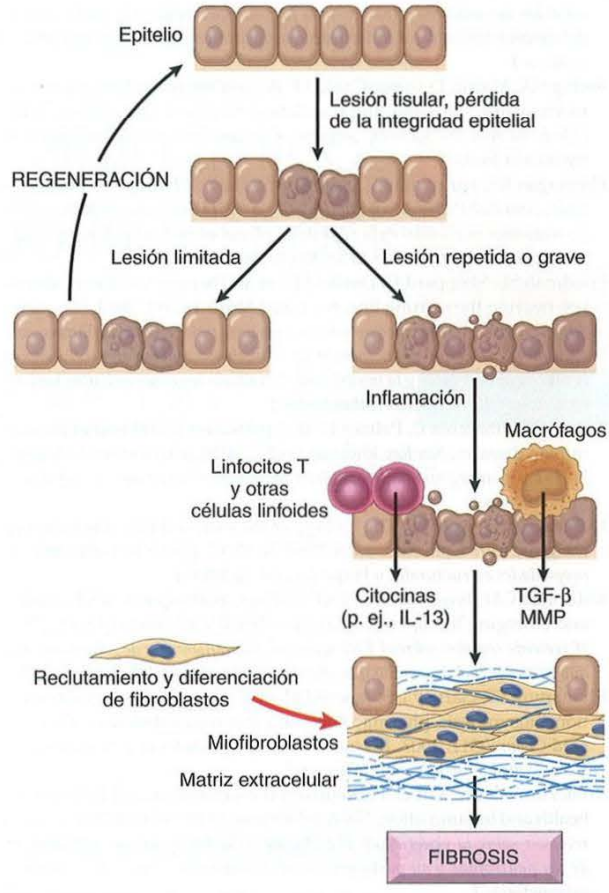


Figura 3.29 Mecanismos de la fibrosis. Las lesiones persistentes de los tejidos producen inflamación crónica y pérdida de la arquitectura tisular. Las citocinas elaboradas por los macrófagos y otros leucocitos estimulan la migración y la proliferación de los fibroblastos y miofibroblastos y el depósito de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular. El resultado neto es la sustitución del tejido normal por fibrosis.

Los trastornos fibróticos incluyen diversas enfermedades crónicas y debilitantes, como la cirrosis hepática, la esclerosis sistémica (esclerodermia), las fibrosis pulmonares (fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis y fibrosis pulmonar inducida por fármacos o radioterapia), la nefropatía terminal y la pericarditis constrictiva. Estos procesos se abordan en los correspondientes capítulos de esta obra. Dado que la fibrosis es una causa fundamental de morbilidad y muerte en estos cuadros, existe un gran interés por el desarrollo de fármacos antifibróticos.

RESUMEN

CURACIÓN DE HERIDAS CUTÁNEAS Y ASPECTOS PATOLÓGICOS DE LA REPARACIÓN

- Las principales fases de la cicatrización de las heridas cutáneas son inflamación, formación del tejido de granulación y remodelación de la MEC.
- Las heridas cutáneas pueden curarse por primera intención o de forma secundaria; la curación secundaria implica una cicatrización más extensa y contracción de la herida.
- La cicatrización de la herida puede alterarse en muchos procesos, como la infección y la diabetes; el tipo, el volumen y la localización de la lesión son importantes factores que influyen sobre el proceso de cicatrización.
- Una producción excesiva de MEC puede producir queloides cutáneos.
- Una estimulación persistente de la síntesis de colágeno en las enfermedades inflamatorias crónicas provoca fibrosis tisular, a menudo asociada a una pérdida extensa de tejido y trastornos funcionales.

LECTURAS RECOMENDADAS

Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease, *Nat Med* 17:1371-1380, 2011. *[Excelente revisión sobre la biología celular de los vasos linfáticos, sus funciones en las reacciones inmunitarias e inflamatorias y su papel en las enfermedades inflamatorias, neoplásicas y de otros tipos.]*

Dennis EA, Norris PC: Eicosanoid storm in infection and inflammation, *Nat Rev Immunol* 15:511, 2015. *[Revisión de las actividades pro- y antiinflamatorias de los eicosanoides.]*

Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, et al: Host responses in tissue repair and fibrosis, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 8:241, 2013. *[Resumen*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sobre los mecanismos celulares de la fibrosis, que enfatiza la participación del sistema inmunitario en las reacciones fibróticas frente a las infecciones crónicas.]

Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, *Sci Transl Med* 6:265r6, 2014. *[Moderna revisión sobre las respuestas del huésped que contribuyen a la reparación tisular.]*

Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S: The cell biology of phagocytosis, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 7:61-98, 2012. *[Moderno comentario sobre los receptores implicados en la fagocitosis, el control molecular de este proceso y la biología y las funciones de los fagosomas.]*

Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al: Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line, *Sci Transl Med* 5:167sr1, 2013. *[Excelente revisión sobre los conceptos actuales acerca de la patogenia de la fibrosis, con especial énfasis en la participación de las distintas poblaciones celulares y la matriz extracelular y la posibilidad de traducir los conocimientos básicos en el desarrollo de nuevos tratamientos.]*

Gabay C, Lamacchia C, Palmer G: IL-1 pathways in inflammation and human diseases, *Nat Rev Rheumatol* 6:232, 2010. *[Excelente revisión sobre la IL-1 y el antagonismo terapéutico de esta citocina en las enfermedades inflamatorias.]*

Hubmacher D, Apte SS: The biology of the extracellular matrix: novel insights, *Curr Opin Rheumatol* 25:65-70, 2013. *[Breve revisión sobre las propiedades estructurales y bioquímicas de la MEC.]*

Kalliolias GD, Ivashkiv LB: TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies, *Nat Rev Rheumatol* 12:49, 2016. *[Excelente revisión sobre el TNF y las vías de transmisión de señales con las que se asocia y el desarrollo y la eficacia clínica de los inhibidores de TNF.]*

Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers, *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007. *[Resumen de las propiedades de esta importante clase de mediadores de la inflamación.]*

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nat Rev Immunol* 13:159-175, 2013. *[Excelente revisión sobre la generación, el reclutamiento, las funciones y el destino de los neutrófilos y su participación en las distintas clases de reacciones inflamatorias.]*

Kopp JL, Grompe M, Sander M: Stem cell versus plasticity in liver and pancreas regeneration, *Nat Cell Biol* 18:238, 2016. *[Excelente revisión sobre las contribuciones relativas de las células parenquimatosas y las células madre a la regeneración de órganos.]*

Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: The multifaceted functions of neutrophils, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 9:181, 2014. *[Excelente revisión de la biología de los neutrófilos.]*

McAnulty RJ: Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function, and role in disease, *Int J Biochem Cell Biol* 39:666, 2007. *[Exposición acerca de los tipos fundamentales de células estromales y su participación en la reparación tisular y la fibrosis.]*

Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation, *Cell* 140:871, 2010. *[Exposición sobre las alteraciones que causan la inflamación crónica.]*

Okin D, Medzhitov R: Evolution of inflammatory diseases, *Curr Biol* 22:R733-R740, 2012. *[Interesante discusión conceptual sobre el equilibrio entre el alto coste posible y los beneficios de la respuesta inflamatoria y cómo este equilibrio puede alterarse por cambios ambientales, lo que explicaría la asociación entre la inflamación y muchas enfermedades del mundo moderno.]*

Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z: Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:221, 2007. *[Revisión de la función de las enzimas modificadoras de la matriz en la reparación tisular.]*

Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders, *J Immunol* 190:3831-3838, 3839-3847, 2013. *[Dos artículos complementarios sobre la bioquímica y la biología del sistema del complemento y el desarrollo de agentes terapéuticos para modificar la actividad del complemento en la enfermedad.]*

Rock KL, Latz E, Ontiveros F, et al: The sterile inflammatory response, *Annu Rev Immunol* 28:321-342, 2010. *[Excelente análisis sobre los mecanismos mediante los cuales el sistema inmunitario reconoce las células necróticas y otros agentes dañinos no infecciosos.]*

Romito A, Cobellis G: Pluripotent stem cells: current understanding and future directions, *Stem Cells Int*, 2016. [Epub 2015] *[Resumen sobre las células madre endógenas y pluripotenciales inducidas.]*

Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies, *Mol Immunol* 55:49-58, 2013. *[Revisión de los mecanismos de reclutamiento de los leucocitos y de las deficiencias en la adhesión leucocítica.]*

Sica A, Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas, *J Clin Invest* 122:787-795, 2012. *[Excelente revisión sobre las subpoblaciones de macrófagos, su generación y su implicación en la inflamación, las infecciones, el cáncer y los trastornos metabólicos.]*

Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair, *Science* 324:1666, 2009. *[Excelente revisión sobre la participación de las células madre tisulares en la reparación.]*

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 6:19, 2011. *[Análisis de los conceptos actuales acerca de los mecanismos patogénicos en el shock séptico y la sepsis.]*

Welti J, Loges S, Dimmeler S, et al: Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer, *J Clin Invest* 123:3190, 2013. *[Revisión sobre los nuevos avances en el conocimiento sobre los estímulos y el control de la angiogenia y el desarrollo de tratamientos dirigidos frente a este proceso.]*

Zlotnik A, Yoshie O: The chemokine superfamily revisited, *Immunity* 36:705-716, 2012. *[Excelente actualización de la clasificación, las funciones y la importancia clínica de las quimiocinas y sus receptores.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 4

Trastornos hemodinámicos, tromboembolia y shock

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hiperemia y congestión 97
Edema 98
Aumento de la presión hidrostática 99
Reducción de la presión osmótica del plasma 99
Obstrucción linfática 99
Retención de agua y sodio 100
Hemorragia 100
Hemostasia y trombosis 101
Hemostasia normal 101
Trombosis 107
Coagulación intravascular diseminada (CID) 112
Embolia 112
Tromboembolia pulmonar 112
Tromboembolia sistémica 112
Embolia grasa 113
Embolia de líquido amniótico 113
Embolia gaseosa 113
Infarto 114
Factores que influyen sobre el desarrollo de un infarto 115
Shock 116
Patogenia del shock séptico 116
Fases del shock 118

La salud de las células y los tejidos depende de la circulación de la sangre, que aporta oxígeno y nutrientes, y elimina los desechos generados por el metabolismo celular. En condiciones normales, conforme la sangre atraviesa los lechos capilares, las proteínas plasmáticas se retienen dentro de los vasos y se produce poco desplazamiento neto de agua y electrólitos hacia los tejidos. Este equilibrio se suele ver alterado por determinados estados patológicos en los que tienen lugar alteraciones de la función endotelial, aumentos de la presión hidrostática vascular o reducción del contenido de proteínas plasmáticas, situaciones todas que favorecen el edema –acumulación de líquido en los tejidos secundaria a desplazamiento neto de agua hacia los espacios extravasculares–. En función de su gravedad y localización, el edema puede tener efectos mínimos o profundos. En las extremidades inferiores puede provocar solo que los zapatos aprieten un poco tras un largo día sedentario; sin embargo, en los pulmones, el líquido de edema puede ocupar los alvéolos y ocasionar una hipoxia de riesgo vital.

Con frecuencia, la integridad estructural de los vasos sanguíneos se ve comprometida por traumatismos. La *hemostasia* es el proceso de coagulación de la sangre que impide un sangrado excesivo tras las lesiones vasculares. Una hemostasia inadecuada puede provocar una hemorragia, que altera la perfusión de los tejidos regionales y que, cuando es masiva y rápida, es, en ocasiones, origen de una hipotensión, con shock y muerte. Por el contrario, una coagulación inadecuada (trombosis) o la migración de los coágulos (embolia) pueden obstruir los vasos y ocasionar la muerte celular por isquemia (infarto). De hecho, la tromboembolia es la base de las tres causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados: el infarto de miocardio, la embolia pulmonar (EP) y el accidente cerebrovascular (ictus).

Tras esta introducción, empezaremos a comentar los trastornos hemodinámicos con aquellos cuadros que aumentan el volumen de sangre en los tejidos.

HIPEREMIA Y CONGESTIÓN

Los términos hiperemia y congestión aluden al aumento del volumen de sangre dentro de un tejido, aunque los mecanismos de base son distintos. La *hiperemia* es un proceso activo, que se debe a la dilatación arteriolar con aumento del flujo de entrada de sangre, como sucede en los focos de inflamación o en el músculo esquelético durante el ejercicio. Los tejidos hiperémicos están más enrojecidos de lo habitual, porque se produce una acumulación de sangre oxigenada. Por su parte, la *congestión* es un proceso pasivo secundario a la alteración del flujo de salida venoso de un tejido. Puede producirse a nivel sistémico, como sucede en la insuficiencia cardíaca, o local, como consecuencia de una obstrucción venosa aislada. En ocasiones, los tejidos congestionados presentan un color rojo-azulado anómalo *(cianosis)*, debido a la acumulación de hemoglobina desoxigenada en la zona afectada. En la congestión crónica a largo plazo, la perfusión inadecuada de los tejidos y la hipoxia mantenida pueden causar la muerte de las células parenquimatosas y una fibrosis secundaria de los tejidos, y el aumento de las presiones intravasculares puede provocar edema y, en ocasiones, la rotura de los capilares, con aparición de hemorragias focales.

MORFOLOGÍA

Las superficies de corte de los tejidos hiperémicos o congestivos aparecen húmedas y es típico que rezumen sangre. El estudio microscópico muestra que la **congestión pulmonar aguda** se caracteriza por ingurgitación de los capilares alveolares, con grados variables de edema de los tabiques alveolares y hemorragia intraalveolar. En la **congestión pulmonar crónica,** los tabiques

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

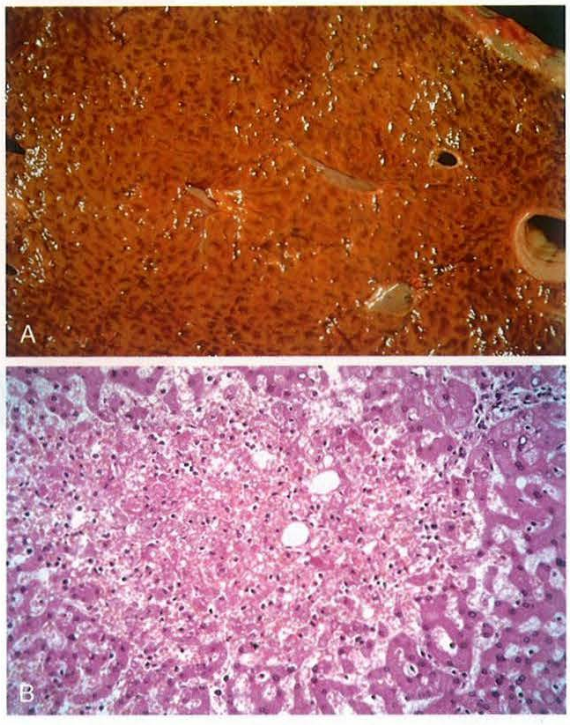


Figura 4.1 Hígado con congestión crónica pasiva y necrosis hemorrágica. (A) En esta muestra de autopsia las áreas centrales están rojas y algo deprimidas en comparación con el parénquima pardo viable circundante, lo que da lugar a un «hígado en nuez moscada» (que recibe este nombre porque la superficie de corte se parece a dicho tipo de nuez). (B) Imagen microscópica que muestra necrosis hepática centrolobulillar con hemorragia y células inflamatorias aisladas. *(Por cortesía del Dr. James Crawford.)*

aparecen engrosados y fibróticos, y los espacios alveolares contienen numerosos macrófagos cargados de hemosiderina («células de la insuficiencia cardíaca») que se deben a la fagocitosis de los eritrocitos. En la **congestión hepática aguda,** la vena central y los sinusoides aparecen distendidos por sangre, e incluso puede haber necrosis de hepatocitos centrales. Los hepatocitos periportales, que están mejor oxigenados por su cercanía a las arteriolas hepáticas, sufren una hipoxia menos grave y pueden presentar exclusivamente un cambio graso reversible. En la **congestión pasiva hepática crónica,** las regiones centrales de los lobulillos hepáticos aparecen pardo-rojizas en el examen macroscópico y algo deprimidas (por la pérdida de células), y se ven acentuadas respecto de las zonas circundantes de hígado de color pardo no congestivo, que en ocasiones muestra cambio graso **(hígado en nuez moscada)** (fig. 4.1A). Entre los hallazgos microscópicos se encuentran necrosis de los hepatocitos centrolobulillares, hemorragia y macrófagos cargados de hemosiderina (fig. 4.1B).

EDEMA

Aproximadamente el 60% del peso corporal magro corresponde a agua, de la que dos tercios es intracelular. La mayor parte del resto del agua se localiza en los compartimentos extracelulares en forma de líquido intersticial; solo el 5% del agua corporal se encuentra en el plasma de la sangre. Como se ha comentado antes, el edema es la acumulación de líquido intersticial dentro de los tejidos. El líquido extravascular también se puede acumular en las cavidades corporales y estas acumulaciones se suelen denominar de forma conjunta derrames. Ejemplos de ello son el derrame en la cavidad pleural *(hidrotórax)*, la pericárdica *(hidropericardio)* o la peritoneal (hidroperitoneo o *ascitis*). La anasarca es un edema generalizado grave caracterizado por una intensa tumefacción de los tejidos subcutáneos con acumulación de líquido en las cavidades corporales.

En la tabla 4.1 se recogen las principales causas de edema. Los mecanismos del edema inflamatorio guardan relación, sobre todo, con el aumento de la permeabilidad vascular y se describen en el capítulo 3; las causas no inflamatorias se describen a continuación.

El desplazamiento de líquidos entre los espacios vascular e intersticial depende, principalmente, de dos fuerzas contrapuestas –la presión hidrostática vascular y la presión osmótica coloidal provocada por las proteínas plasmáticas–. En condiciones normales, el flujo de salida de líquido producido por la presión hidrostática en el extremo arteriolar de la microcirculación está casi equilibrado por el flujo de entrada en el extremo venular debido al ligero aumento de la presión osmótica; por tanto, solo se produce un pequeño flujo neto de salida de líquido al espacio intersticial, que es drenado por los vasos linfáticos. El aumento de la presión hidrostática o la reducción de la presión osmótica coloidal determinan la entrada de una mayor cantidad de agua al intersticio (fig. 4.2). Este líquido incrementa la presión hidrostática tisular y al final puede conseguirse un nuevo equilibrio. El exceso de líquido

Tabla 4.1 Causas del edema

Aumento de la presión hidrostática
Alteraciones del retorno venoso
Insuficiencia cardíaca congestiva
Pericarditis constrictiva
Ascitis (cirrosis hepática)
Obstrucción o compresión venosa
Trombosis
Presión externa (p. ej., masa)
Inactividad de la extremidad inferior con permanencia prolongada en declive
Dilatación arteriolar
Calor
Desregulación neurohumoral
Reducción de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemia)
Glomerulopatías con pérdida de proteínas (síndrome nefrótico)
Cirrosis hepática (ascitis)
Desnutrición
Gastroenteropatía con pérdida de proteínas
Obstrucción linfática
Inflamatoria
Neoplásica
Posquirúrgica
Posradiación
Retención de sodio
Ingesta excesiva de sal con insuficiencia renal
Aumento de la reabsorción tubular de sodio
Hipoperfusión renal
Aumento de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona
Inflamación
Inflamación aguda
Inflamación crónica
Angiogenia

Datos tomados de Leaf A, Cotran RS: *Renal pathophysiology*, ed 3, New York, 1985, Oxford University Press, p 146.

booksmedicos.org

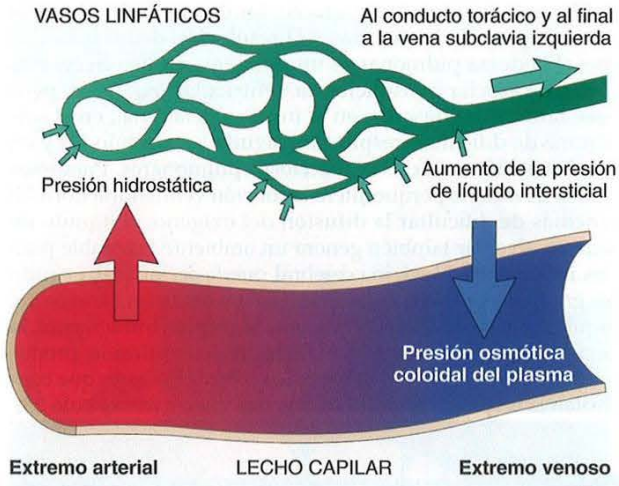


Figura 4.2 Factores que determinan el desplazamiento de líquidos a través de las paredes capilares. Las fuerzas hidrostática y osmótica capilar normalmente están equilibradas, de forma que se produce poco desplazamiento neto de líquidos hacia el intersticio. Sin embargo, el incremento de la presión hidrostática o la reducción de la presión osmótica del plasma determinan que se acumule líquido extravascular (edema). Los vasos linfáticos tisulares drenan gran parte de este exceso de líquido hacia la circulación a través del conducto torácico; sin embargo, cuando la capacidad de drenaje linfático se ve superada, se produce edema tisular.

de edema se elimina por el drenaje linfático y regresa a la corriente circulatoria a través del conducto torácico (v. fig. 4.2).

El líquido de edema que se acumula en el marco de aumento de la presión hidrostática o por la reducción de la presión osmótica coloidal intravascular se caracteriza por tener pocas proteínas y corresponde a un trasudado; por el contrario, y dado el aumento de la permeabilidad vascular, el edema inflamatorio es un exudado rico en proteínas con una elevada densidad específica. El punto de corte más habitual para la densidad específica (< 1,012 para los trasudados y > 1,02 para los exudados) refleja este aspecto, aunque carece de utilidad clínica. A continuación se analizan las distintas causas de edema.

Aumento de la presión hidrostática

El aumento de la presión hidrostática se debe principalmente a trastornos que alteran el retorno venoso. Los incrementos locales de la presión intravascular causados, por ejemplo, por una trombosis venosa profunda (TVP) de la extremidad inferior pueden provocar edema limitado a la parte distal de la extremidad afectada. Los incrementos generalizados de la presión venosa, que dan lugar a un edema sistémico, se asocian, principalmente, a insuficiencia cardíaca congestiva (v. capítulo 11). La figura 4.3 ilustra los mecanismos interconectados que subyacen al edema generalizado asociado a la insuficiencia cardíaca, renal y hepática. Varios factores aumentan la presión hidrostática venosa en los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva (v. fig. 4.3). La reducción del gasto cardíaco produce congestión venosa sistémica y un aumento consiguiente de la presión hidrostática capilar. Al mismo tiempo, la reducción del gasto cardíaco es origen de hipoperfusión renal, lo que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona e induce la retención de agua y sodio (hiperaldosteronismo secundario). En los pacientes con una función cardíaca normal, esta adaptación aumenta el llenado y el gasto cardíacos, mejorando así la perfusión renal. Sin embargo, con frecuencia el corazón defectuoso no consigue aumentar el gasto cardíaco en respuesta a este aumento compensador de la volemia. Se produce así un ciclo vicioso de retención de líquido con elevación de las presiones hidrostáticas venosas y empeoramiento del edema. Salvo que se recupere el gasto cardíaco o se reduzca la retención renal de agua (p. ej., limitando la sal o mediante tratamiento con diuréticos o antagonistas de la aldosterona), esta espiral de deterioro se mantendrá. Como el hiperaldosteronismo secundario es una característica frecuente en el edema generalizado, la restricción de sal, los diuréticos y los antagonistas de la aldosterona también serán útiles como tratamiento del edema generalizado provocado por causas no cardíacas.

Reducción de la presión osmótica del plasma

La reducción de las concentraciones de albúmina plasmática conduce a una disminución de la presión osmótica coloidal de la sangre y a la pérdida de líquido de la circulación. En condiciones normales, la albúmina representa casi la mitad de todas las proteínas plasmáticas. Por eso, los cuadros en los que se pierde la albúmina de la circulación o se sintetiza en cantidades inadecuadas son causas frecuentes de reducción de la presión osmótica del plasma. El *síndrome nefrótico* es la causa más importante de pérdida de albúmina de la sangre. En trastornos que se caracterizan por síndrome nefrótico (v. capítulo 14), los capilares glomerulares se vuelven permeables, lo que permite que se pierda albúmina (y otras proteínas plasmáticas) por la orina, con lo que se produce un edema generalizado. La síntesis de albúmina se reduce en las hepatopatías graves (p. ej., cirrosis) (v. capítulo 16) y en la desnutrición grave de proteínas (v. capítulo 8). Independientemente de la causa, la hipoalbuminemia induce, de forma escalonada, la aparición de edema, la reducción del volumen intravascular, la hipoperfusión renal y el hiperaldosteronismo secundario. Por desgracia, el aumento de la retención de sal y agua en los riñones no solo no consigue corregir la deficiencia de volumen plasmático, sino que, además, contribuye a agravar el edema, dado que persiste el defecto primario –la hipoproteinemia–.

Obstrucción linfática

El edema puede ser secundario a una obstrucción linfática que dificulta la reabsorción de líquido de los espacios intersticiales. Las alteraciones del drenaje linfático y el consiguiente

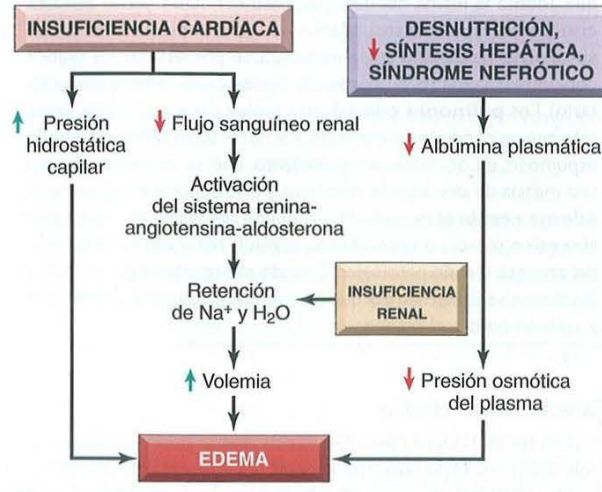


Figura 4.3 Vías que provocan edema sistémico en relación con insuficiencia renal o cardíaca o por una reducción de la presión osmótica del plasma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

linfoedema se suelen deber a una obstrucción localizada causada por un proceso inflamatorio o neoplásico. Por ejemplo, la infección parasitaria filariasis puede ocasionar un edema masivo de la extremidad inferior y los genitales externos (que se conoce como «elefantiasis») porque provoca fibrosis de los ganglios linfáticos e inguinales. La infiltración y obstrucción de los ganglios linfáticos superficiales por un cáncer de mama puede ocasionar edema de la piel suprayacente; el aspecto típico de la piel de la mama afectada se denomina *piel de naranja*, porque tiene pequeñas depresiones. El edema linfático también puede aparecer como complicación del tratamiento. Una situación relativamente frecuente de este tipo es el cáncer de mama tratado mediante resección quirúrgica de los ganglios axilares y/o radioterapia sobre los mismos, dado que ambos tratamientos pueden romper y obstruir el drenaje linfático, con la consiguiente aparición de edema grave en el brazo.

Retención de agua y sodio

Una retención excesiva de sal (y el agua que siempre la acompaña) puede provocar edema, porque aumenta la presión hidrostática (en relación con la expansión del volumen intravascular) y reduce la presión osmótica del plasma. Se encuentra una retención excesiva de sal y agua en muchas enfermedades que alteran la función renal, incluidas la glomerulonefritis postestreptocócica y la insuficiencia renal aguda (v. capítulo 14).

MORFOLOGÍA

El edema se reconoce con facilidad en el examen macroscópico; el estudio microscópico muestra aclaramiento y separación de los elementos de la matriz extracelular (MEC). Aunque se puede afectar cualquier tejido, el edema se encuentra, principalmente, en los tejidos subcutáneos, en los pulmones y en el encéfalo.

El **edema subcutáneo** puede ser difuso, pero, en general, se acumula preferentemente en las regiones corporales que se encuentran más alejadas del corazón, dado que en ellas la presión hidrostática es máxima. Por eso, el edema suele ser más intenso en las piernas y en el sacro cuando se está en bipedestación y en decúbito, respectivamente, relación que se denomina **edema en partes declives.** La presión digital sobre el tejido subcutáneo edematoso desplaza el líquido intersticial y genera una depresión que adopta la forma del dedo, aspecto conocido como **edema con fóvea.** El edema secundario a una **disfunción renal** o a un **síndrome nefrótico** suele manifestarse primero en los tejidos conjuntivos laxos (p. ej., párpados, donde causa edema periorbitario). Los **pulmones con edema** suelen pesar dos o tres veces más que en condiciones normales y al corte se identifica un líquido espumoso, en ocasiones sanguinolento, que se corresponde con una mezcla de aire, líquido de edema y eritrocitos extravasados. El **edema cerebral** (v. capítulo 23) puede ser localizado (p. ej., por absceso o tumor) o generalizado, según la naturaleza y extensión del proceso o daño patológico. Cuando existe edema generalizado, los surcos se estrechan porque las circunvoluciones se edematizan y aplanan contra el cráneo.

Características clínicas

Los efectos del edema pueden variar desde provocar una mera molestia a ser rápidamente mortal. Es importante identificar el edema subcutáneo, principalmente porque puede indicar la presencia de una nefropatía o una cardiopatía de base; sin embargo, cuando es importante, también puede alterar la cicatrización de las heridas y la resolución de las infecciones. El edema pulmonar es un problema clínico frecuente. Se suele asociar a insuficiencia ventricular izquierda, pero que también se describe en la insuficiencia renal, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 11) y en procesos inflamatorios o infecciosos pulmonares. Puede ser causa de muerte porque altera la función ventilatoria normal; además de dificultar la difusión del oxígeno, el líquido de edema alveolar también genera un ambiente favorable para las infecciones. El edema cerebral puede ser mortal; cuando es grave, el encéfalo puede herniarse (extrudirse) a través del agujero occipital. Cuando aumenta la presión intracraneal, la irrigación del tronco del encéfalo resulta comprimida, produciendo la muerte por lesiones en los centros bulbares que controlan la respiración y otras funciones vitales (v. capítulo 23).

RESUMEN

EDEMA

- El edema es consecuencia del desplazamiento de líquido desde los vasos a los espacios intersticiales; este líquido puede contener pocas proteínas (trasudado) o muchas (exudado).
- El edema se puede deber a:
  - Aumento de la presión hidrostática (p. ej., insuficiencia cardíaca).
  - Aumento de la permeabilidad vascular (p. ej., inflamación).
  - Reducción de la presión osmótica coloidal, secundaria a una reducción de la albúmina plasmática por:
    - Menos síntesis (p. ej., hepatopatías, desnutrición de proteínas).
    - Aumento de las pérdidas (p. ej., síndrome nefrótico).
  - Obstrucción linfática (p. ej., inflamación o neoplasia).
  - Retención de sodio (p. ej., insuficiencia renal).

HEMORRAGIA

La hemorragia, definida como la extravasación de sangre de los vasos, suele ser consecuencia de una lesión de los vasos o una defectuosa formación del coágulo. Como se ha comentado antes, la hemorragia capilar puede aparecer en los tejidos con congestión crónica. Los traumatismos, la ateroesclerosis o la erosión inflamatoria o neoplásica de un vaso también pueden ser causa de hemorragia, que puede ser extensa cuando el vaso afectado es una vena o arteria de gran calibre.

El riesgo de hemorragia (que con frecuencia se produce tras un traumatismo en apariencia insignificante) aumenta en diversos trastornos clínicos, que se conocen, en conjunto, como diátesis hemorrágicas. Estas tienen diversas causas, entre las que se incluyen defectos hereditarios o adquiridos de las paredes vasculares, los factores de la coagulación o las plaquetas, ya que todos estos deben funcionar de forma adecuada para garantizar la homeostasis. Estos aspectos se abordan en la siguiente sección. A continuación nos centramos en las características clínicas de la hemorragia, independientemente de su causa.

La hemorragia se puede manifestar con distintos aspectos y consecuencias clínicas.

- La hemorragia puede ser externa o acumularse dentro de un tejido en forma de *hematoma*, cuya importancia varía desde trivial (p. ej., moratón) a mortal (p. ej., hematoma retroperitoneal masivo secundario a la rotura de un aneu-

booksmedicos.org

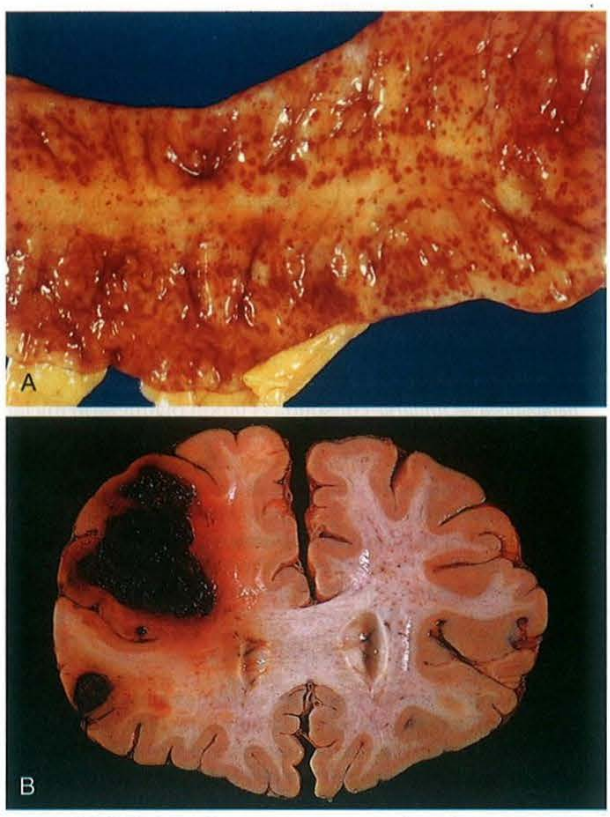


Figura 4.4 (A) Hemorragias puntiformes petequiales en la mucosa del colon, como consecuencia de la trombocitopenia. (B) Hemorragia intracerebral mortal.

risma disecante de aorta) (v. capítulo 10). Las hemorragias extensas hacia las cavidades corporales se describen de manera diversa en función de la localización –*hemotórax, hemopericardio, hemoperitoneo* o *hemartros* (en las articulaciones)–. En algunos casos, las hemorragias extensas pueden ocasionar ictericia por la degradación masiva de los eritrocitos y la hemoglobina.

- Las *petequias* son hemorragias diminutas (1-2 mm de diámetro) en la piel, las mucosas o las serosas (fig. 4.4A); entre las causas destacan un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia), los defectos de la función plaquetaria y la pérdida del soporte de la pared vascular, como sucede en la deficiencia de vitamina C (v. capítulo 8).
- La *púrpura* es una hemorragia algo más extensa (3-5 mm), que se puede deber a los mismos trastornos que producen petequias, como traumatismos, inflamación vascular (vasculitis) y aumento de la fragilidad vascular.
- Las *equimosis* son hematomas subcutáneos más grandes (1-2 cm) (que de forma coloquial se llaman moratones). Los eritrocitos extravasados se fagocitan y degradan por los macrófagos; los típicos cambios de color del hematoma se deben a la conversión enzimática de la hemoglobina (color rojo-azulado) a bilirrubina (color verde-azulado) y al final hemosiderina (pardo-amarillento).

La importancia clínica de cualquier hemorragia depende del volumen de sangre que se pierde y de la velocidad de la misma. Una pérdida rápida hasta del 20% de la volemia o una pérdida lenta incluso más importante pueden tener poca repercusión en los adultos sanos, mientras que otras pérdidas más importantes pueden ocasionar shock hemorrágico (hipovolémico) (se comenta más adelante). La localización de la hemorragia también tiene importancia; un sangrado que pudiera resultar trivial en los tejidos subcutáneos puede resultar mortal en el encéfalo (fig. 4.4B). Por último, una pérdida de sangre al exterior crónica o repetida (p. ej., en relación con una úlcera péptica o por el sangrado menstrual) suele ocasionar, finalmente, una anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la pérdida de hierro con la hemoglobina. Por el contrario, el hierro se recicla de forma eficiente a partir de los eritrocitos fagocitados, de forma que una hemorragia interna (p. ej., hematoma) no produce deficiencia de esta sustancia.

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

La hemostasia normal comprende una serie de procesos regulados, que culminan en la formación de un coágulo de sangre que limita el sangrado desde el vaso lesionado. La equivalencia patológica de la hemostasia es la trombosis, que es la formación de un coágulo (trombo) en un vaso intacto que no ha sufrido daño. Este análisis comienza con una revisión de la hemostasia normal y cómo se regula, para seguir con las causas y secuelas de la trombosis.

Hemostasia normal

La hemostasia es un proceso orquestado de forma muy precisa y en el que participan plaquetas, factores de la coagulación y el endotelio, que se produce en el lugar de la lesión vascular y que culmina en la formación de un coágulo de sangre, que evita el sangrado o limita su magnitud. La figura 4.5 muestra la secuencia general de acontecimientos que conduce a la hemostasia en los focos de lesión vascular.

- Se produce de forma inmediata una *vasoconstricción arteriolar,* que reduce mucho el flujo de sangre hacia las áreas lesionadas (v. fig. 4.5A). Viene mediada por mecanismos neurógenos reflejos y se potencia mediante la secreción local de factores, como la *endotelina,* un potente vasoconstrictor derivado del endotelio. Sin embargo, este efecto es transitorio y, si no se activaran las plaquetas y los factores de la coagulación, se volvería a iniciar el sangrado.
- *Hemostasia primaria: formación del tapón plaquetario.* La rotura del endotelio expone el factor de von Willebrand (vWF) subendotelial y el colágeno, lo que potencia la adherencia y la activación de las plaquetas. Esta activación plaquetaria determina un espectacular cambio de la forma (que pasa de ser pequeños discos redondeados a láminas planas con protrusiones picudas que aumentan mucho su superficie) y también la liberación de gránulos de secreción. En pocos minutos estos productos secretados reclutan a más plaquetas, que se *agregan* para formar un *tapón hemostático primario* (v. fig. 4.5B).
- *Hemostasia secundaria: depósito de fibrina.* La lesión vascular expone el *factor tisular* en el lugar de la lesión. El factor tisular es una glucoproteína procoagulante ligada a la membrana, que normalmente se expresa en las células subendoteliales de la pared vascular, como las células musculares lisas y los fibroblastos. El factor tisular se une al factor VII y lo activa (v. más adelante), activando una serie de reacciones en cascada, que culminan en la formación de *trombina.* La trombina rompe el fibrinógeno circulante para producir *fibrina* insoluble, generando una trama de fibrina, y también se comporta como un potente activador de las plaquetas, lo que genera una mayor agregación de plaquetas en el lugar de la lesión. Esta secuencia, que se denomina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

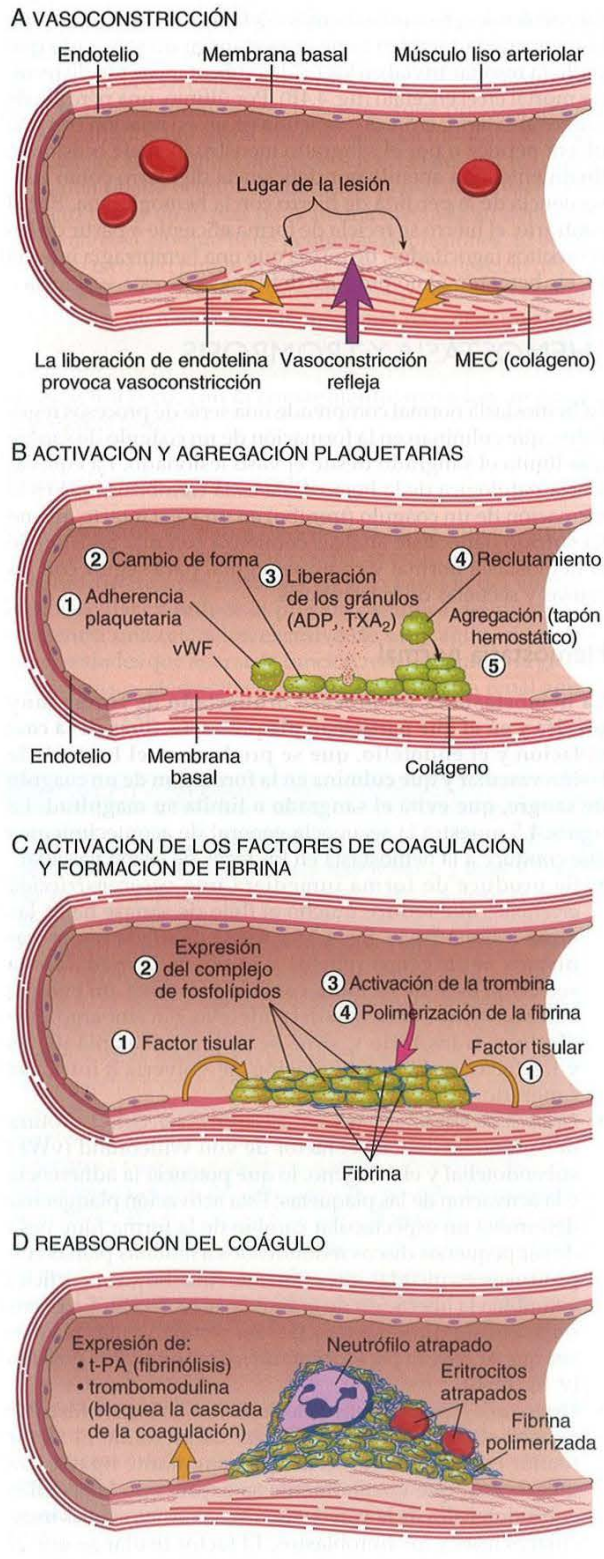


Figura 4.5 Hemostasia normal. (A) Tras una lesión vascular, los factores neurohumorales locales inducen una vasoconstricción temporal. (B) Las plaquetas se unen a través de los receptores para la glucoproteína Ib (GpIb) al factor de von Willebrand (vWF) en la MEC expuesta y se activan, de modo que sufren un cambio de forma y liberan los gránulos. El ADP y el tromboxano A_2 (TXA_2) liberados inducen la agregación de más plaquetas mediante la unión del receptor GpIIb/IIIa de las plaquetas al fibrinógeno y forman el tapón hemostático *primario*. (C) La activación local de la cascada de la coagulación (en la que participan el factor tisular y los fosfolípidos de las plaquetas) determina la polimerización de la fibrina, lo que aporta un cemento para que las plaquetas den lugar al tapón hemostático *secundario* definitivo. (D) Los mecanismos de contrarregulación, mediados por el activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA, un producto de la fibrinólisis) y trombomodulina, limitan el proceso de hemostasia al lugar de la lesión.

hemostasia secundaria, consolida el tapón plaquetario inicial (v. fig. 4.5C).

- *Estabilización y reabsorción del coágulo.* La fibrina polimerizada y los agregados de plaquetas se contraen para formar un *tapón permanente* sólido, que impide la hemorragia. En esta fase, se ponen en marcha mecanismos de contrarregulación (p. ej., *activador del plasminógeno tisular, t-PA elaborado por las células endoteliales*), que limitan la coagulación al foco de lesión (v. fig. 4.5D) y que al final permiten que se reabsorba el coágulo y se repare el tejido.

Debe hacerse hincapié en que las células endoteliales son los principales reguladores de la hemostasia; el equilibrio entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas del endotelio determina si se producen la formación, la propagación o la disolución del trombo. Las células endoteliales normales expresan diversos factores *anticoagulantes*, que inhiben la agregación plaquetaria y la coagulación, y estimulan la fibrinólisis; sin embargo, cuando se produce una lesión o la activación, este equilibrio se desplaza y las células endoteliales adquieren numerosas actividades *procoagulantes* (activación de plaquetas y factor de coagulación, descrito anteriormente; v. también fig. 4.11). Además de por traumatismos, el endotelio se puede activar por los patógenos microbianos, las fuerzas hemodinámicas y una serie de mediadores proinflamatorios. Se volverá a comentar la función procoagulante y anticoagulante del endotelio tras comentar en detalle la participación de las plaquetas y los factores de la coagulación en la hemostasia, dado que el endotelio modula las funciones de las plaquetas y puede activar la coagulación.

Las siguientes secciones describen el papel de las plaquetas, los factores de la coagulación y el endotelio en la hemostasia en mayor detalle, siguiendo el esquema ilustrado en la figura 4.5.

Plaquetas

Las plaquetas juegan un papel clave en la hemostasia mediante la formación del tapón primario, que inicialmente sella los defectos vasculares y aporta una superficie que une y concentra los factores de la coagulación activados. Las plaquetas son fragmentos de células anucleados con forma de disco, que se separan de los megacariocitos en la médula ósea y pasan a la circulación. Su función depende de varios receptores de glucoproteínas, del citoesqueleto contráctil y de dos tipos de gránulos citoplásmicos. Los *gránulos α* contienen la molécula de adhesión P-selectina en la membrana (v. capítulo 3) y contienen proteínas implicadas en la coagulación, como fibrinógeno, factor V de la coagulación y vWF, además de factores proteicos que pueden participar en la cicatrización de las heridas, como la fibronectina, el factor plaquetario 4 (una quimiocina que se une a heparina), el factor de crecimiento

booksmedicos.org

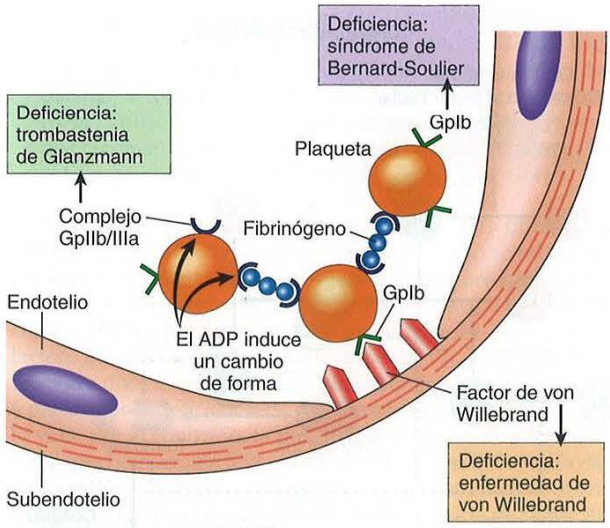


Figura 4.6 Adherencia y agregación plaquetaria. El vWF actúa como un puente de adherencia entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario glucoproteína Ib (GpIb). La agregación plaquetaria se consigue gracias a la unión del fibrinógeno a los receptores GpIIb/IIIa plaquetarios en las distintas plaquetas. Las deficiencias congénitas de los distintos receptores o moléculas de unión ocasionan las enfermedades que se recogen en los recuadros coloreados. *ADP*, difosfato de adenosina.

derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformador β. Los *gránulos densos* (o δ) contienen difosfato de adenosina (ADP) y trifosfato de adenosina, calcio ionizado, serotonina y adrenalina.

Tras una lesión vascular traumática, las plaquetas se encuentran con los elementos del tejido conjuntivo subendotelial, como vWF y colágeno. El contacto con estas proteínas determina una secuencia de reacciones, que culminan en la formación de un tapón plaquetario (v. fig. 4.5B).

- La *adhesión plaquetaria* viene mediada principalmente por interacciones con el vWF, que actúa como un puente entre el receptor de la superficie plaquetaria glucoproteína Ib (GpIb) y el colágeno expuesto (fig. 4.6). Es interesante recordar que las deficiencias genéticas del vWF (enfermedad de von Willebrand; v. capítulo 14) o GpIb (síndrome de Bernard-Soulier) provocan trastornos hemorrágicos, lo que confirma la importancia de estos factores.
- *Las plaquetas cambian de forma con rapidez* tras la adhesión, dejando de ser discos lisos para convertirse en «erizos de mar» con espinas, con una superficie mucho más extensa. Este cambio se asocia a alteraciones en la *glucoproteína IIb/IIIa* que aumentan su afinidad por el fibrinógeno (v. más adelante) y a la translocación de los *fosfolípidos de carga negativa* (sobre todo la fosfatidilserina) a la superficie plaquetaria. Estos fosfolípidos se ligan al calcio y sirven como focos para la nucleación sobre los cuales se ensamblan los complejos de factores de la coagulación.
- La *secreción (reacción de liberación) del contenido de los gránulos* se acompaña de cambios de la morfología; estos dos cambios se suelen denominar de forma conjunta *activación plaquetaria*. La activación plaquetaria se activa por una serie de factores, incluidos la trombina como factor de coagulación y el ADP. La trombina activa a las plaquetas a través de un tipo especial de receptor acoplado de proteína G, que se llama *receptor activado por proteasas* (PAR), que se activa tras la rotura proteolítica mediada por la trombina. El ADP es un componente de los gránulos densos; por eso, la activación plaquetaria y la liberación de ADP pone en marcha ciclos adicionales de activación plaquetaria, en un fenómeno denominado *reclutamiento*. Las plaquetas activadas también elaboran la prostaglandina llamada *tromboxano* A_2 (TXA_2), un potente inductor de la agregación plaquetaria. El *ácido acetilsalicílico* inhibe la agregación de las plaquetas y determina una ligera tendencia al sangrado por la inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima plaquetaria precisa para la síntesis de TXA_2. Aunque este fenómeno se conoce peor, también se sospecha que los factores de crecimiento liberados por las plaquetas contribuyen a la reparación de la pared vascular tras una lesión.
- Tras la activación se produce la *agregación plaquetaria*. El cambio de forma de la GpIIb/IIIa que se asocia a la activación plaquetaria permite la unión del fibrinógeno, un gran polipéptido plasmático bivalente, que forma puentes entre las plaquetas adyacentes, con su consiguiente agregación. Como cabría esperar, una deficiencia hereditaria de la GpIIb/IIIa produce un trastorno hemorrágico, que se llama *tromboastenia de Glanzmann*. La onda inicial de agregación es reversible, pero la activación simultánea de la trombina estabiliza el tapón plaquetario porque activa y agrega todavía más plaquetas y fomenta una *contracción plaquetaria* irreversible. La contracción plaquetaria depende del citoesqueleto y consolida las plaquetas agregadas. En paralelo, la trombina convierte el fibrinógeno en *fibrina* insoluble, lo que une a las plaquetas a modo de cemento y crea el *tapón hemostático secundario* definitivo. En estos tapones hemostáticos también se encuentran eritrocitos y leucocitos atrapados, en parte por la adherencia de los leucocitos a la P-selectina expresada en las plaquetas activadas.

RESUMEN

ADHESIÓN, ACTIVACIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA

- La lesión endotelial expone la MEC de la membrana basal subyacente; las plaquetas se adhieren a la MEC principalmente mediante la unión de los receptores para la GpIb plaquetarios al vWF.
- La adhesión permite la activación de las plaquetas, acontecimiento que se asocia a la secreción del contenido de los gránulos de las mismas, en los que se incluye calcio (un cofactor de distintas proteínas de la coagulación) y ADP (un mediador para la posterior activación plaquetaria), a importantes cambios de la forma y de la composición de la membrana, y a la activación de los receptores GpIIb/IIIa.
- Los receptores GpIIb/IIIa de las plaquetas activadas forman enlaces cruzados a modo de puentes con el fibrinógeno, lo que permite la agregación de las plaquetas.
- La activación simultánea de la trombina induce el depósito de fibrina, lo que estabiliza el tapón plaquetario en su lugar.

Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación es una serie de reacciones enzimáticas que se amplifican y culminan en el depósito de un coágulo de fibrina insoluble. Como se comenta más adelante, la dependencia de la formación de dicho coágulo en distintos factores es diferente en los tubos de laboratorio y en los vasos sanguíneos *in vivo* (fig. 4.7). Sin embargo, la coagulación sigue los mismos principios generales *in vivo* e *in vitro*, según se describe a continuación.

La cascada de reacciones en una vía se puede equiparar a un «baile», en el que los factores de coagulación pasan de una pareja de baile a la siguiente (fig. 4.8). En cada paso de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

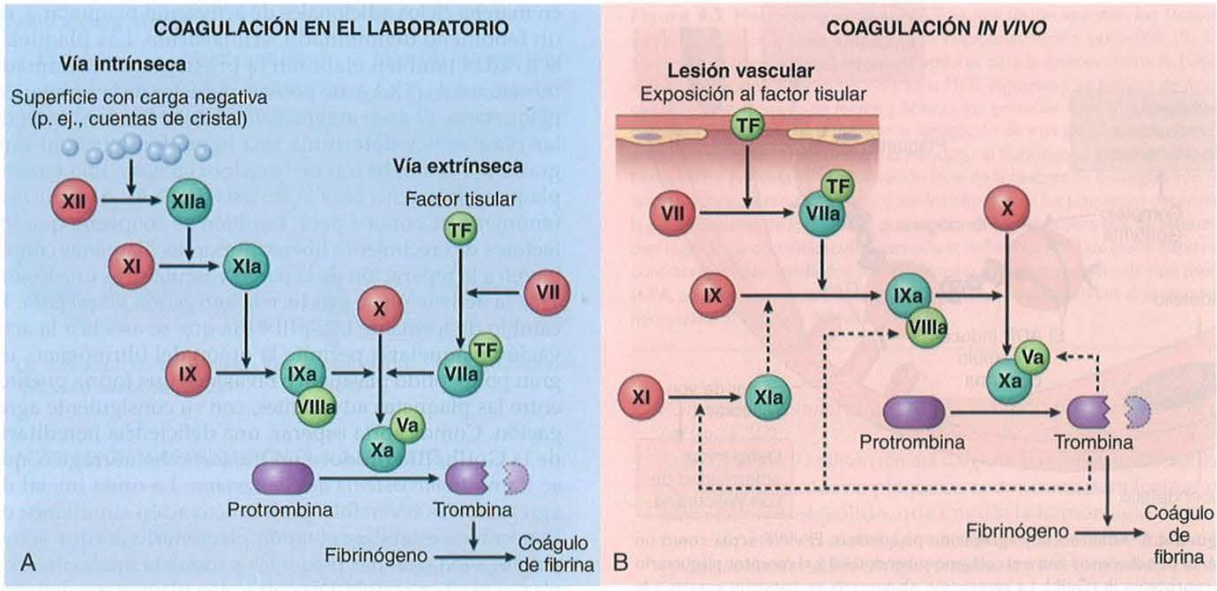


Figura 4.7 Cascada de la coagulación en el laboratorio e *in vivo*. (A) En el laboratorio se consigue iniciar la coagulación mediante la adición de fosfolípidos, calcio y una sustancia con carga negativa como cuentas de cristal (vía intrínseca) o una fuente de factor tisular (vía extrínseca). (B) El factor tisular es el principal factor iniciador de la coagulación *in vivo* y esta se amplifica gracias a unas asas de retroalimentación en las que participa la trombina *(líneas discontinuas)*. Los polipéptidos *en rojo* son factores inactivos, los que están *en verde oscuro* son factores activos y los que están en *verde claro* corresponden a cofactores.

la reacción participan una enzima (factor de la coagulación activado), un sustrato (una proenzima inactiva de un factor de la coagulación) y un cofactor (un acelerador de la reacción). Estos componentes se ensamblan en una superficie de fosfolípidos con carga negativa, que es aportada por las plaquetas activadas. El ensamblaje de los complejos de reacción también depende del calcio, que se une a los residuos de ácido glutámico γ-carboxilados presentes en los factores II, VII, IX y X. Las reacciones enzimáticas que producen ácido glutámico γ-carboxilado utilizan la vitamina K como cofactor y se pueden antagonizar por fármacos como la warfarina, un anticoagulante muy empleado.

A partir de las pruebas realizadas en los laboratorios clínicos, la cascada de la coagulación se ha dividido tradicionalmente en vías *extrínseca* e *intrínseca* (v. fig. 4.7A):

- El *tiempo de protrombina* (TP) valora la función de las proteínas de la vía extrínseca (factores VII, X, V, II [protrombina] y fibrinógeno). En esta prueba se añade factor tisular, fosfolípidos y calcio al plasma y se registra el tiempo que tarda en formarse un coágulo de fibrina.

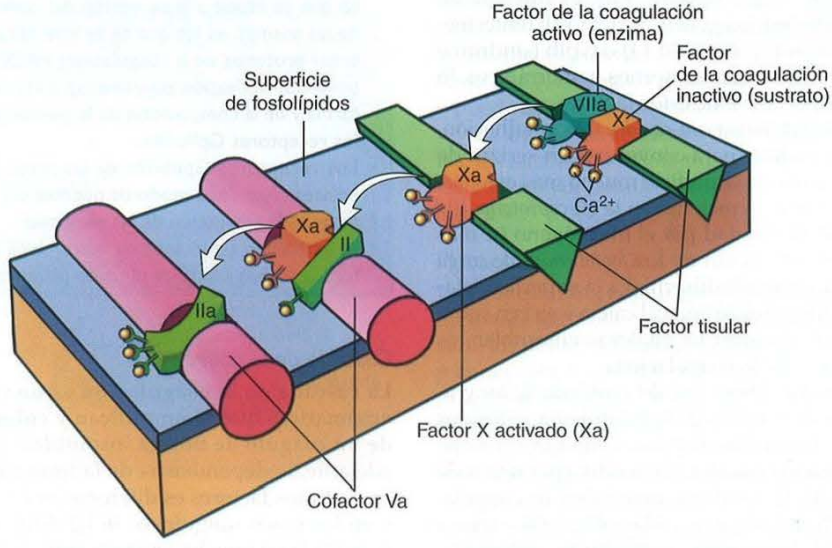


Figura 4.8 Conversión secuencial del factor X a factor Xa a través de la vía extrínseca, seguida de la conversión del factor II (protrombina) a factor IIa (trombina). El complejo de la reacción inicial comprende una proteasa (factor VIIa), un sustrato (factor X) y un acelerador de la reacción (factor tisular) reunidos sobre la superficie de los fosfolípidos plaquetarios. Los iones calcio mantienen unidos los componentes y resultan claves para esta reacción. El factor Xa activado se convierte entonces en el componente proteasa del siguiente complejo de la cascada, que convierte la protrombina en trombina (factor IIa) en presencia de un acelerador de la reacción distinto, el factor Va.

booksmedicos.org

- El *tiempo de tromboplastina parcial* (TTP) valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno). En esta prueba la coagulación del plasma se inicia añadiendo partículas con carga negativa (p. ej., vidrio esmerilado), que activan el factor XII (factor de Hageman), además de fosfolípidos y calcio, y se registra el tiempo que se tarda en formar el coágulo de fibrina.

Aunque las pruebas del TP y el TTP son muy útiles para valorar la función de los factores de la coagulación en los pacientes, no reflejan los acontecimientos que produce la coagulación *in vivo*. Esto queda más claro si se analizan los efectos clínicos de las distintas deficiencias de factores de la coagulación. Las deficiencias de los factores V, VII, VIII, IX y X se asocian a unos trastornos hemorrágicos de moderados a graves y parece que la deficiencia de protrombina es incompatible con la vida. Por el contrario, la deficiencia de factor XI solo determina una hemorragia leve y los individuos con deficiencia del factor XII no sangran e incluso parecen susceptibles de sufrir trombosis. El efecto paradójico de esta deficiencia de factor XII se puede explicar por su participación en la vía de la fibrinólisis (se comenta más adelante); aunque existen evidencias procedentes de algunos modelos experimentales que sugieren que el factor XII puede fomentar la trombosis en algunas circunstancias, todavía no se ha determinado la importancia de estas observaciones para la enfermedad trombótica humana.

La información que se tiene sobre los efectos de las distintas deficiencias de factores en las personas ha llevado a pensar que *in vivo* el complejo factor VIIa-factor tisular es el principal activador del factor IX y que el complejo factor IXa-factor VIIIa es el principal activador del factor X (v. fig. 4.7B). La leve tendencia a la hemorragia que sufren los pacientes con deficiencia del factor XI posiblemente se explique por la capacidad de la trombina de activar el factor XI (junto con los factores V y VIII), un mecanismo de retroalimentación para amplificar la cascada de la coagulación.

Dentro de los factores de la coagulación, el más importante es la trombina, porque sus diversas actividades enzimáticas controlan aspectos diversos de la hemostasia y vinculan la coagulación con la inflamación y la reparación. Dentro de las principales actividades de la trombina se encuentran:

- *Conversión del fibrinógeno en fibrina entrecruzada.* La trombina convierte de forma directa el fibrinógeno soluble en monómeros de fibrina que se polimerizan en una fibrilla insoluble y también amplifica el proceso de coagulación, no solo mediante la activación del factor XI, sino también de dos cofactores fundamentales, los factores V y VIII. También estabiliza el tapón hemostático secundario activando el factor XIII, que forma enlaces cruzados covalentes en la fibrina.
- *Activación de las plaquetas.* La trombina es un inductor potente de la activación y agregación plaquetaria porque puede activar los PAR, lo que vincula la función plaquetaria con la coagulación.
- *Efectos proinflamatorios.* Los PAR se expresan también en las células inflamatorias, el endotelio y otros tipos de células (fig. 4.9) y se cree que la activación de estos receptores por la trombina media los efectos proinflamatorios implicados en la reparación tisular y la angiogenia.
- *Efectos anticoagulantes.* Es importante que, a través de los mecanismos comentados antes, cuando la trombina se encuentra con un endotelio normal pasa de ser un procoagulante a ser anticoagulante; este cambio de función impide que los coágulos se extiendan más allá del lugar de daño vascular.

Factores que limitan la coagulación. Cuando se inicia la coagulación, se debe limitar al lugar de daño vascular para

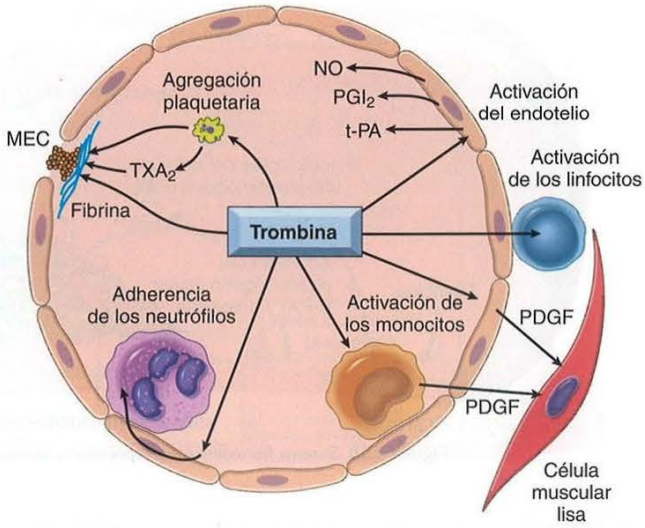


Figura 4.9 Papel de la trombina en la hemostasia y la activación celular. La trombina genera fibrina mediante la degradación del fibrinógeno, activa el factor XIII (que es responsable de la formación de enlaces cruzados en la fibrina para dar lugar a un coágulo insoluble) y activa también varios factores de la coagulación más, con lo que amplifica la cascada de la coagulación (v. fig. 4.7). A través de los receptores activados por proteasas (PAR), la trombina activa: *1)* la agregación plaquetaria y la secreción de TXA_2; *2)* el endotelio, que responde mediante la generación de moléculas de adhesión leucocítica y distintos mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoactivos (NO, PGI_2) o de las citocinas (PDGF), y *3)* leucocitos, con lo que aumenta su adherencia al endotelio activado. *MEC,* matriz extracelular; *NO,* óxido nítrico; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de las plaquetas; *PGI_2,* prostaglandina I_2 (prostaciclina); *t-PA,* activador del plasminógeno de tipo tisular; *TXA_2,* tromboxano A_2. Véanse las actividades anticoagulantes mediadas por la trombina a través de la trombomodulina en la figura 4.11. *(Por cortesía de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco, San Francisco, California.)*

evitar las consecuencias negativas. Un factor limitante es la sencilla dilución; la sangre que fluye por el lugar dañado lava los factores de la coagulación activados, que se eliminan rápidamente en el hígado. El segundo es la necesidad de que existan fosfolípidos con carga negativa, que son aportados fundamentalmente por las plaquetas que se activan por contacto con la matriz subendotelial en los focos de lesión vascular, como se comentó antes. Sin embargo, los mecanismos de contrarregulación más importantes implican a factores que se expresan por el endotelio intacto adyacente al foco de lesión (comentado más adelante).

La activación de la cascada de la coagulación también determina la activación de una *cascada fibrinolítica,* que limita el tamaño del coágulo y contribuye a su posterior disolución (fig. 4.10). La fibrinólisis se consigue principalmente gracias a la actividad enzimática de la *plasmina,* que rompe la fibrina e interfiere en su polimerización. Un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (que se suelen llamar productos de degradación de la fibrina) y sobre todo los *dímeros D* derivados de la fibrina es un marcador útil de varias situaciones trombóticas en clínica (se comenta más adelante). La plasmina se genera por el catabolismo enzimático del precursor enzimático inactivo *plasminógeno,* por una vía dependiente del factor XII (lo que parece explicar la asociación entre la deficiencia de este factor y la trombosis) o por los activadores del plasminógeno. El principal activador del plasminógeno es el t-PA; se sintetiza principalmente por el endotelio y es más activo cuando se liga a la fibrina. Esto convierte al t-PA en un agente terapéutico útil, dado que su actividad fibrinolítica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

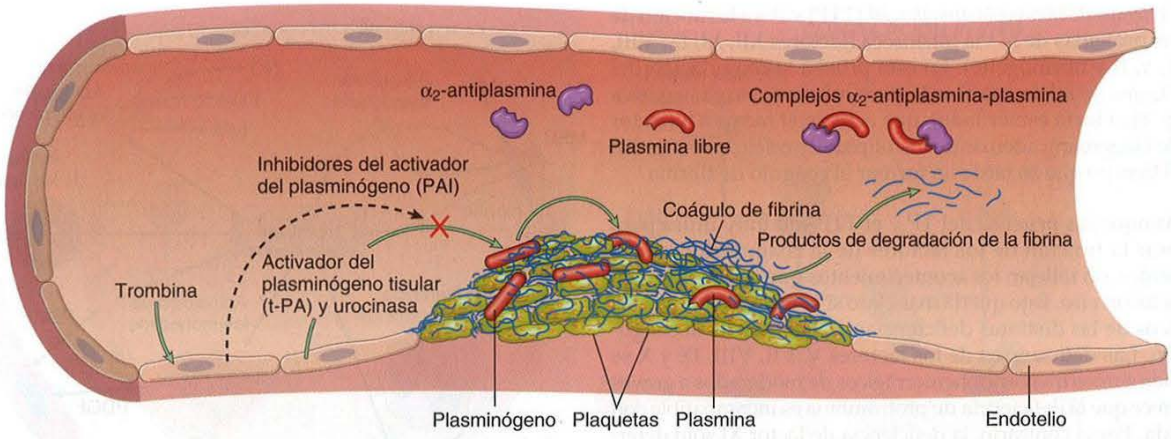


Figura 4.10 Sistema fibrinolítico. Se representan diversos activadores e inhibidores del plasminógeno (v. texto).

se limita en gran medida a los lugares de trombosis reciente. Cuando se activa, la plasmina está estrechamente controlada por factores contrarreguladores, como el inhibidor de α_2-plasmina, una proteína plasmática que se une a la plasmina libre y la inhibe con rapidez.

RESUMEN

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

- La coagulación tiene lugar mediante la conversión enzimática secuencial de una cascada de proteínas circulantes y sintetizadas a nivel local.
- El factor tisular elaborado en los focos de lesión es el iniciador de la cascada de la coagulación más importante *in vivo*.
- En la fase final de la coagulación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina insoluble, que contribuye a la formación del tapón hemostático definitivo.
- En condiciones normales, la coagulación se limita a los lugares de lesión vascular por:
  - La limitación de la activación enzimática a las superficies de fosfolípidos que aportan las plaquetas activadas o el endotelio.
  - Los inhibidores de los factores de la coagulación circulantes, como antitrombina III, cuya actividad aumenta por las moléculas heparinoides expresadas por las células endoteliales.
  - La expresión de la trombomodulina en las células endoteliales normales, que se liga a la trombina y la convierte en un anticoagulante.
  - La activación de las vías fibrinolíticas (p. ej., mediante la asociación del activador del plasminógeno tisular con la fibrina).

Endotelio

El equilibrio entre las actividades anticoagulantes y procoagulantes del endotelio suele determinar si se produce la formación, propagación o disolución del coágulo (fig. 4.11). Las células endoteliales normales expresan múltiples factores, que inhiben la actividad procoagulante de las plaquetas y los factores de coagulación e incrementan la fibrinólisis. Estos factores actúan de forma coordinada para evitar la trombosis y limitar la coagulación a los focos de lesión vascular. Sin embargo, cuando las células endoteliales se lesionan o exponen a factores proinflamatorios, pierden muchas de sus propiedades antitrombóticas. A continuación, se va a terminar el análisis sobre la hemostasia centrándolo en las actividades antitrombóticas del endotelio normal; retomaremos el «lado oscuro» de las células endoteliales más tarde al hablar sobre la trombosis.

Las propiedades antitrombóticas del endotelio se pueden dividir en actividades dirigidas frente a las plaquetas, los factores de la coagulación y la fibrinólisis.

- *Efectos inhibidores sobre las plaquetas.* Un efecto evidente del endotelio intacto es servir como barrera que aísla a las plaquetas del vWF subendotelial y el colágeno. Sin embargo, el endotelio normal también libera una serie de factores que inhiben la activación y la agregación plaquetarias. Dentro de ellos, los más importantes son la *prostaciclina* (PGI_2), el *óxido nítrico (NO)* y la *adenosina difosfatasa*, que degrada el ADP, que ya se ha descrito como un potente activador de la agregación plaquetaria. Por último, las células endoteliales se unen a la trombina, que es uno de los activadores de las plaquetas más potentes, y modifican su actividad.
- *Efectos anticoagulantes.* El endotelio normal protege a los factores de la coagulación del factor tisular de las paredes vasculares y expresa numerosos factores que se oponen de forma activa a la coagulación, sobre todo trombomodulina, el receptor de la proteína C endotelial, moléculas heparinoides e inhibidor de la vía del factor tisular. La *trombomodulina* y el *receptor de la proteína C endotelial* se unen a la trombina y la proteína C, respectivamente, formando un complejo sobre la superficie de la célula endotelial. Cuando está unida a este complejo, la trombina pierde la capacidad de activar los factores de la coagulación y las plaquetas y, en lugar de hacerlo, rompe y activa la *proteína C*, una proteasa dependiente de vitamina K que necesita un cofactor, la proteína S. El complejo proteína C-proteína S activado es un potente inhibidor de los factores de la coagulación Va y VIIIa. Las *moléculas heparinoides* de la superficie endotelial se ligan a la antitrombina III y la activan, y esta posteriormente inhibe la trombina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La utilidad clínica de la heparina y los fármacos relacionados con ella se basa en su capacidad de estimular la actividad de la antitrombina III. El *inhibidor de la vía del factor tisular* (TFPI), igual que la proteína C, necesita proteína S como cofactor y, como su propio nombre indica, se liga a los complejos factor tisular-factor VIIa y los inhibe.
- *Efectos fibrinolíticos.* Las células endoteliales normales sintetizan t-PA, ya comentado, como componente esencial de la vía fibrinolítica.

booksmedicos.org

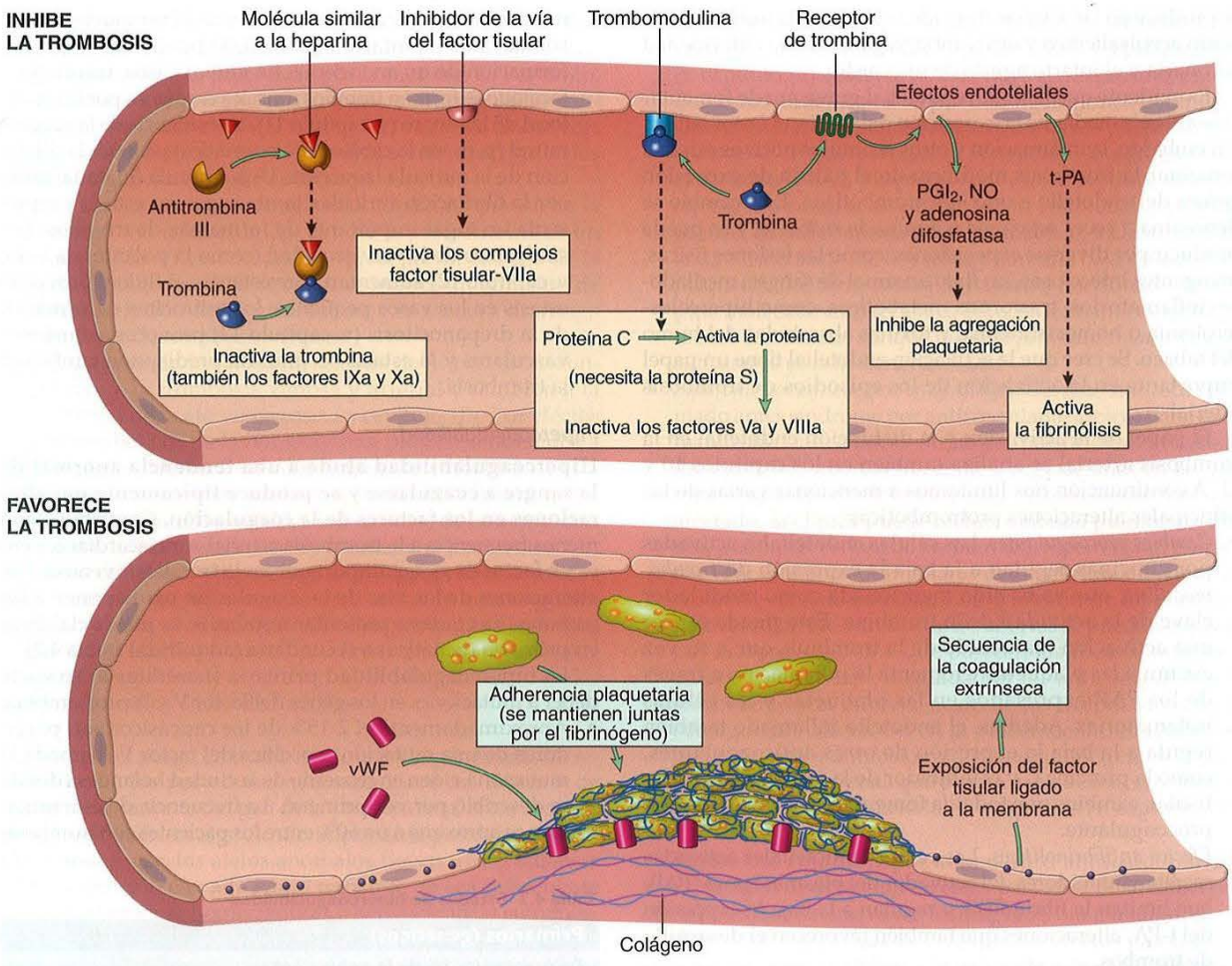


Figura 4.11 Propiedades anticoagulantes del endotelio normal (arriba) y procoagulantes del endotelio lesionado o activado (abajo). *NO*, óxido nítrico; *PGI_2*, prostaglandina I_2 (prostaciclina); *t-PA*, activador del plasminógeno de tipo tisular; *vWF*, factor de von Willebrand. Los receptores de trombina se llaman también receptores activados por proteasas (PAR).

Trombosis

Las principales alteraciones que producen la trombosis intravascular son: 1) lesión endotelial; 2) estasis o flujo turbulento de la sangre, y 3) hipercoagulabilidad de la sangre (la llamada «tríada de Virchow» (fig. 4.12). La trombosis es una de las amenazas para el hombre moderno, porque es la base de muchas formas frecuentes y graves de enfermedad cardiovascular. De ahí el interés por sus causas y sus consecuencias; en los capítulos 10 y 11 se analiza su implicación en las enfermedades cardiovasculares.

Lesión endotelial

La lesión endotelial que produce activación plaquetaria es el origen casi constante de la formación de trombos en la circulación arterial y el corazón, donde la elevada velocidad de flujo impide que se formen coágulos. Cabe destacar que los coágulos cardíacos y arteriales son típicamente ricos en plaquetas y se cree que la adherencia y la activación de las mismas es un prerrequisito necesario para que se formen trombos en una situación de alto estrés de cizallamiento, como

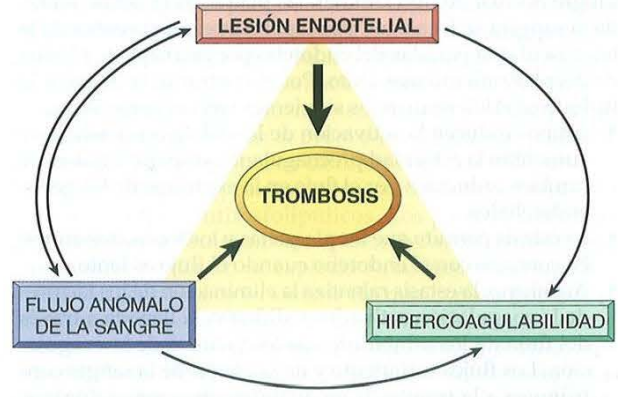


Figura 4.12 Tríada de Virchow de la trombosis. La integridad del endotelio es el factor más importante. Las alteraciones de las sustancias procoagulantes o anticoagulantes pueden romper el equilibrio en favor de la trombosis. Las alteraciones del flujo de la sangre (estasis o turbulencia) pueden ocasionar una situación de hipercoagulabilidad de forma directa o indirecta por disfunción endotelial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se produce en las arterias. Esta idea subyace a la indicación de ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes en la enfermedad coronaria y el infarto agudo de miocardio.

Es evidente que la lesión endotelial grave puede fomentar la trombosis mediante la exposición del vWF y el factor tisular. Sin embargo, la inflamación y otros estímulos nocivos pueden fomentar la trombosis modificando el patrón de expresión génica del endotelio a uno «protrombótico». Este cambio se denomina a veces *activación* o *disfunción endotelial* y se puede producir por diversas exposiciones, como las lesiones físicas, los agentes infecciosos, un flujo anormal de sangre, mediadores inflamatorios, trastornos metabólicos, como hipercolesterolemia o homocistinemia, y toxinas absorbidas del humo del tabaco. Se cree que la activación endotelial tiene un papel importante en la activación de los episodios de trombosis arterial.

El papel de la activación y la disfunción endotelial en la trombosis arterial se analiza también en los capítulos 10 y 11. A continuación nos limitamos a mencionar varias de las principales alteraciones protrombóticas:

- *Cambios procoagulantes.* Las células endoteliales activadas por citocinas regulan a la baja la expresión de *trombomodulina*, que ya ha sido mencionada como modulador clave de la actividad de la trombina. Esto puede causar una activación mantenida de la trombina, que a su vez estimula las plaquetas y fomenta la inflamación a través de los PAR expresados en las plaquetas y las células inflamatorias. Además, el endotelio inflamado también regula a la baja la expresión de otros anticoagulantes, como la proteína C y el inhibidor de la proteína del factor tisular, cambios que todavía fomentan más una situación procoagulante.
- *Efectos antifibrinolíticos.* Las células endoteliales activadas secretan inhibidores del activador del plasminógeno (PAI), que limitan la fibrinólisis y regulan a la baja la expresión del t-PA, alteraciones que también favorecen el desarrollo de trombos.

Alteraciones del flujo de la sangre

La turbulencia (flujo de sangre caótico) contribuye a la trombosis arterial y cardíaca porque produce lesión o disfunción endoteliales, además de formar contracorrientes y focos locales de estasis. La estasis es un factor clave en el desarrollo de trombos venosos. En condiciones de flujo de sangre normal de tipo laminar, las plaquetas (y otras células de la sangre) se localizan, principalmente, en el centro de la luz vascular, separadas del endotelio por una capa de plasma de desplazamiento más lento. Por el contrario, la estasis y la turbulencia determinan los siguientes efectos perniciosos:

- Ambos inducen la activación de las células endoteliales y aumentan la actividad procoagulante, en parte a través de cambios inducidos por el flujo en la expresión de los genes endoteliales.
- La estasis permite que las plaquetas y los leucocitos entren en contacto con el endotelio cuando el flujo es lento.
- Asimismo, la estasis ralentiza la eliminación de los factores de la coagulación activados y dificulta la llegada a través del flujo de los inhibidores de los factores de la coagulación. Los flujos turbulento y de la estasis de la sangre contribuyen a la trombosis en distintas situaciones clónicas. Las placas ateroescleróticas ulceradas no solo exponen la MEC subendotelial, sino que también producen turbulencias. Las dilataciones anómalas de la aorta y otras arterias llamadas aneurismas generan estasis local y representan sitios en los que pueden desarrollarse trombosis (v. capítulo 9). El infarto agudo de miocardio determina que el miocardio no se contraiga focalmente. El remodelado ventricular tras un infarto más antiguo puede dar lugar a la formación de un aneurisma. En ambos casos, resulta más fácil que se formen trombos murales cardíacos por la estasis local de la sangre (v. capítulo 11). La estenosis de la válvula mitral (p. ej., en la cardiopatía reumática) provoca la dilatación de la aurícula izquierda. Una aurícula dilatada, junto con la fibrilación auricular, también genera estasis y representa un lugar importante de formación de trombos. Los síndromes de hiperviscosidad (como la policitemia vera; v. capítulo 12) aumentan la resistencia al flujo y provocan estasis en los vasos pequeños; los eritrocitos deformados de la drepanocitosis (v. capítulo 12) provocan oclusiones vasculares y la estasis secundaria predispone también a la trombosis.

Hipercoagulabilidad

Hipercoagulabilidad alude a una tendencia anormal de la sangre a coagularse y se produce típicamente por alteraciones en los factores de la coagulación. Contribuye con menos frecuencia a la trombosis arterial o intracardíaca, pero es un factor de riesgo importante en la trombosis venosa. Las alteraciones de las vías de la coagulación predisponen a las personas afectadas a presentar trombosis, se puede clasificar en primaria (genética) o secundaria (adquirida) (tabla 4.2).

La hipercoagulabilidad primaria (hereditaria) se suele deber a mutaciones en los genes del factor V y la protrombina:

- Aproximadamente el 2-15% de los caucásicos son portadores de una mutación específica del factor V (llamada la mutación Leiden en recuerdo de la ciudad holandesa donde se describió por vez primera). La frecuencia de esta mutación se aproxima a un 60% entre los pacientes con trombosis

Tabla 4.2 Estados de hipercoagulabilidad

Primarios (genéticos)
Frecuentes (> 1% de la población)
Mutación del factor V (mutación G1691A; factor V de Leiden)
Mutación de protrombina (variante G20210A)
Aumento de las concentraciones de los factores VIII, IX o XI o de fibrinógeno
Infrecuentes
Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Muy infrecuentes
Defectos de la fibrinólisis
Homocistinuria homocigótica (deficiencia de cistationina β-sintasa)
Secundarios (adquiridos)
Alto riesgo de trombosis
Reposo en cama o inmovilización prolongados
Infarto de miocardio
Fibrilación auricular
Lesión tisular (cirugía, fractura, quemadura)
Cáncer
Prótesis valvulares cardíacas
Coagulación intravascular diseminada
Trombocitopenia inducida por heparina
Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos
Menor riesgo de trombosis
Miocardiopatía
Síndrome nefrótico
Estados hiperestrogénicos (embarazo y posparto)
Uso de anticonceptivos orales
Anemia drepanocítica
Tabaquismo

booksmedicos.org

venosas profundas (TVP) de repetición. La mutación altera un residuo de aminoácidos del factor V y determina que sea resistente a la proteólisis por la proteína C. Por tanto, se pierde un importante mecanismo contrarregulador antitrombótico. Los heterocigóticos tienen un riesgo cinco veces mayor de presentar trombosis venosa, mientras que en los homocigóticos el riesgo es 50 veces superior.

- Una sustitución de un nucleótido único (G por A) en la región 3′ no traducida del gen de la protrombina es un alelo relativamente frecuente (presente en el 1-2% de la población general). Esta variante induce un aumento de la transcripción de la protrombina y se asocia a un riesgo casi triple de trombosis venosas.
- El aumento de las concentraciones de *homocisteína* contribuye a la trombosis venosa y arterial y también a la aparición de la ateroesclerosis (v. capítulo 10). Los efectos protrombóticos de la homocisteína pueden ser debidos a los enlaces tioéster formados entre los metabolitos de esta sustancia y diversas proteínas, incluido el fibrinógeno. Pueden encontrarse notables incrementos de homocisteína por un defecto hereditario de cistationina β-sintetasa.
- Otros estados de hipercoagulabilidad primaria menos frecuentes son deficiencias hereditarias de anticoagulantes, como la antitrombina III o las proteínas C o S. Los pacientes afectados suelen presentar trombosis venosas y tromboembolias de repetición en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta.

Aunque el riesgo de trombosis solo está ligeramente incrementado en los portadores heterocigóticos del factor V de Leiden y la variante del gen de la protrombina, estos factores genéticos tienen un significado importante por dos motivos. En primer lugar, los alelos anómalos tienen una frecuencia suficientemente elevada como para que no sea infrecuente encontrar personas homocigóticas o heterocigóticas compuestos y estos individuos tienen un riesgo muy elevado de sufrir trombosis. Más importante todavía es que los heterocigóticos presentan un riesgo superior de presentar trombosis venosas cuando aparecen otros factores adquiridos, como el embarazo, el reposo en cama prolongado y los viajes en avión de larga duración. En consecuencia, se deben plantear las causas hereditarias de hipercoagulabilidad en personas jóvenes (< 50 años), aunque presenten otros factores de riesgo adquiridos.

La hipercoagulabilidad secundaria (adquirida) aparece en muchas situaciones (v. tabla 4.2). En algunas de ellas (p. ej., insuficiencia cardíaca o traumatismo), la estasis y la lesión vascular pueden ser el factor más importante. La hipercoagulabilidad observada en mujeres que emplean anticonceptivos orales o en la situación de hiperestrogenismo asociada al embarazo puede relacionarse con un aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación, con reducción de la síntesis de antitrombina III. En los tumores malignos diseminados, la liberación de productos procoagulantes por el tumor (p. ej., mucina en el adenocarcinoma) predispone a la trombosis. La hipercoagulabilidad descrita en los ancianos se ha explicado por el aumento de la agregación plaquetaria y la menor liberación de PGI_2 en el endotelio. El tabaquismo y la obesidad inducen una hipercoagulabilidad por motivos que todavía no están claros.

Entre los estados de trombofilia adquirida, dos de ellos representan un problema clínico especialmente importante y merecen atención especial:

- *Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina* (TIH). Este síndrome aparece hasta en el 5% de los pacientes que reciben heparina no fraccionada (para conseguir una anticoagulación terapéutica). Se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos que se ligan a complejos de heparina y proteína de la membrana plaquetaria (factor 4 plaquetario) (v. capítulo 12). Aunque no está claro el mecanismo, parece que estos anticuerpos se pueden ligar a unos complejos similares presentes en las superficies de las plaquetas y el endotelio, lo que permite la activación, la agregación y el consumo de las plaquetas (por eso se produce trombocitopenia), además de causar lesión endotelial. La consecuencia global es un estado protrombótico, incluso durante la administración de heparina y con una baja cantidad de plaquetas. Los compuestos de heparina fraccionada de bajo peso molecular más recientes inducen autoanticuerpos con menos frecuencia, aunque pueden provocar *trombosis si los anticuerpos ya se hubieran formado.*
- *Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos.* Este síndrome (llamado antes síndrome por anticoagulante lúpico) tiene unas manifestaciones clínicas variables, que incluyen trombosis de repetición, abortos frecuentes, vegetaciones en las válvulas cardíacas y trombocitopenia. Según el lecho vascular afectado, la clínica puede incluir embolia pulmonar (tras una trombosis venosa de las piernas), hipertensión pulmonar (por embolias pulmonares de repetición subclínicas), accidente cerebral vascular, infarto intestinal o hipertensión renovascular. No parece que los abortos se puedan explicar por la trombosis, sino que parecen justificarse más bien en una interferencia mediada por los anticuerpos con el crecimiento y la diferenciación de los trofoblastos con la consiguiente alteración en la placentación. El síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos es también causa de una microangiopatía renal, que produce insuficiencia renal con múltiples trombosis arteriales y capilares (v. capítulo 14).

El nombre síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos se explica por la detección en estos pacientes de anticuerpos circulantes que se unen a los fosfolípidos. Sin embargo, es un nombre confuso, porque se cree que los efectos patológicos más importantes se deben a la unión de estos anticuerpos a unos epítopos de unas proteínas que son inducidos o «desvelados» por los fosfolípidos. Entre las dianas posibles para los anticuerpos se encuentran la β_2-glucoproteína I, una proteína plasmática que se asocia a la superficie de las células endoteliales y trofoblásticas, y la protrombina. Se sospecha que *in vivo* estos anticuerpos se unen a estas proteínas y posiblemente a otras e inducen un estado de hipercoagulabilidad por mecanismos mal comprendidos. Sin embargo, *in vitro* los anticuerpos interfieren en los fosfolípidos, de forma que inhibirían la coagulación (por eso se llamaron de forma errónea anticoagulante lúpico). Los anticuerpos suelen determinar falsos resultados positivos en la serología de la sífilis, porque el antígeno empleado en la prueba más frecuente para esta enfermedad está inmerso en cardiolipina.

Existe una forma primaria y otra secundaria del síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos. Los pacientes con una enfermedad autoinmunitarias bien definida, como lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 5), se clasifican como *síndrome antifosfolipídico secundario* (lo que explica por qué se llamaban antes *síndrome por anticoagulante lúpico*). En el *síndrome antifosfolipídico primario,* los pacientes muestran solo un estado de hipercoagulabilidad sin evidencia de otras enfermedades autoinmunitarias; a veces se produce tras la exposición a algunos fármacos o infecciones. El tratamiento incluye anticoagulantes e inmunodepresores. Aunque los anticuerpos antifosfolipídicos se asocian claramente a diátesis trombótica, se han descrito también en un 5-15% de personas en apariencia normales, lo que indica que son necesarios, aunque no suficientes, para producir el síndrome florido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los trombos pueden aparecer en cualquier lugar del aparato cardiovascular. Los arteriales o cardíacos típicamente se originan en focos de lesión endotelial o turbulencia; los venosos lo hacen en focos de estasis. Los trombos se unen de forma focal a la superficie vascular subyacente y tienden a propagarse hacia el corazón; por tanto, los arteriales crecen de forma retrógrada desde su punto de inserción, mientras que los venosos se extienden en la misma dirección del flujo de la sangre. La parte que se propaga del trombo suele estar mal anclada y muestra tendencia a fragmentarse y migrar por la sangre en forma de **émbolo.**

Los trombos pueden mostrar unas laminaciones evidentes en el estudio macroscópico (y en el microscópico) llamadas **líneas de Zahn;** estas se producen por la alternancia de capas de plaquetas y fibrina pálidas con las capas más oscuras que contienen eritrocitos. Estas líneas son importantes porque solo se encuentran en los trombos formados dentro de la sangre que fluye, lo que permite distinguir la trombosis ante mórtem de los coágulos no laminados que se producen tras la muerte. Aunque los trombos que se forman en el sistema venoso de «bajo flujo» pueden recordar superficialmente a los coágulos post mórtem, un estudio detallado mostrará laminaciones mal definidas.

Los trombos localizados en las cavidades cardíacas o en la luz de la aorta se llaman **trombos murales.** La contracción anómala del miocardio (arritmias, miocardiopatía dilatada o infarto de miocardio) o las lesiones endomiocárdicas (miocarditis, traumatismos secundarios a catéteres) inducen la formación de trombos murales cardíacos (fig. 4.13A), mientras que las placas de ateroesclerosis ulceradas y los aneurismas determinan la trombosis aórtica (fig. 4.13B).

Los **trombos arteriales** con frecuencia son oclusivos. Normalmente son ricos en plaquetas, dado que los procesos que culminan en su aparición (p. ej., lesiones endoteliales) determinan la activación de las plaquetas. Aunque, en general, se superponen sobre una placa de ateroesclerosis rota, otras lesiones vasculares (vasculitis, traumatismos) también pueden ser la causa subyacente. Los **trombos venosos (flebotrombosis)** son casi invariablemente oclusivos, con frecuencia se propagan desde cierta distancia hacia el corazón y forman un molde largo dentro de la luz vascular, que muestra tendencia a generar émbolos. Como estos trombos se crean en la circulación venosa lenta, suelen contener más eritrocitos atrapados y por eso tienen un aspecto **rojizo o de trombo por estasis.** Las venas de las extremidades inferiores son el lugar afectado con más frecuencia (90% de las trombosis venosas); sin embargo, pueden aparecer trombos venosos también en las extremidades superiores, el plexo periprostático y las venas ováricas o periuterinas, así como, en circunstancias especiales, también pueden formarse en los senos durales o en las venas porta o hepática.

En la autopsia, los **coágulos post mórtem** a veces se pueden confundir con trombos venosos. Sin embargo, los primeros son gelatinosos y, como los eritrocitos se sedimentan, muestran una parte declive rojo oscura y otra superior amarillenta con aspecto de «grasa de pollo»; además, en general, no se encuentran anclados en la pared vascular subyacente. Por el contrario, los trombos rojos son firmes y están anclados focalmente a las paredes vasculares, además de contener hebras grisáceas por la fibrina depositada.

Los trombos que se desarrollan en las válvulas cardíacas se llaman **vegetaciones.** Las infecciones bacterianas o fúngicas transmitidas por vía hematógena pueden ocasionar lesiones vasculares, que conducen al desarrollo de grandes masas trombóticas

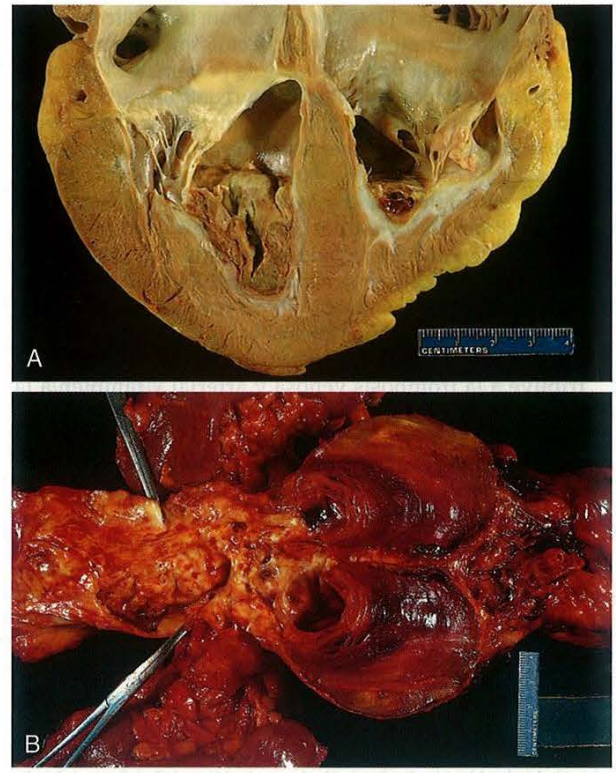


Figura 4.13 Trombos murales. (A) Trombo en la punta de los ventrículos derecho e izquierdo sobre cicatrices fibrosas blancas. (B) Trombo laminado en un aneurisma de la aorta abdominal dilatado. Numerosos trombos murales friables aparecen también superpuestos sobre lesiones de ateroesclerosis evolucionada en la porción más proximal de la aorta *(lado izquierdo de la fotografía).*

(endocarditis infecciosa) (v. capítulo 11). También se pueden encontrar vegetaciones estériles sobre las válvulas no infectadas en los estados de hipercoagulabilidad –las lesiones de la denominada **«endocarditis trombótica no bacteriana»** (v. capítulo 11)–. Es menos frecuente que aparezca una **endocarditis verrugosa** estéril **(endocarditis de Libman-Sacks)** en pacientes con un lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 5).

Evolución del trombo

Si el paciente sobrevive a un episodio trombótico inicial, en los días a semanas posteriores el trombo evolucionará a través de alguna combinación de los siguientes cuatro procesos:

- *Propagación.* El trombo aumenta de tamaño por la incorporación de más plaquetas y fibrina, lo que aumentará el riesgo de oclusión vascular o embolización.
- *Embolización.* Parte del trombo o su totalidad se suelta y es transportada a otro lugar de la vasculatura.
- *Disolución.* En los trombos de nueva formación, la activación de los factores fibrinolíticos puede determinar una retracción rápida y la disolución completa. En los más antiguos, la extensa polimerización de la fibrina determina que los trombos sean mucho más resistentes a la proteólisis inducida por la plasmina y la lisis no tiene efecto. Esta resistencia adquirida a la lisis tiene importancia clínica, dado que la administración terapéutica de fármacos fibrinolíticos (p. ej., t-PA en pacientes con una trombosis coronaria aguda) no suele ser eficaz, salvo que se realice a las pocas horas de la formación del trombo.

booksmedicos.org

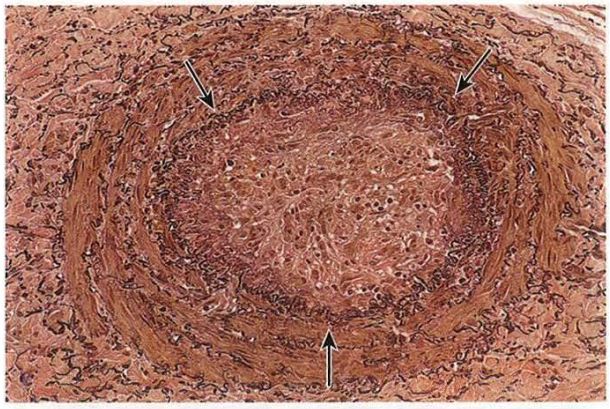


Figura 4.14 Trombo organizado. Imagen de pequeño aumento de una arteria trombosada con tinción para tejido elástico. La luz original viene marcada por la lámina elástica interna *(flechas)* y está totalmente ocupada por un trombo organizado.

- *Organización y recanalización.* Los trombos más antiguos se organizan por el crecimiento de células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos (fig. 4.14). Con el tiempo se formarán canales capilares, que –en un grado limitado– crearán conductos en toda la longitud del trombo, restableciendo así la continuidad de la luz original. La posterior recanalización puede llegar a convertir el trombo en una masa vascularizada de tejido conjuntivo, que se acaba incorporando a la pared del vaso remodelado. En ocasiones, en lugar de organizarse, el centro del trombo sufre una digestión enzimática, posiblemente por la liberación por parte de los leucocitos atrapados de enzimas lisosómicas. Si se produce una diseminación bacteriana, el contenido del trombo degradado se comporta como un medio de cultivo ideal y la infección que tiene lugar puede debilitar la pared vascular, con la consiguiente formación de un *aneurisma micótico* (v. capítulo 10).

Características clínicas

La importancia clínica de los trombos radica en que provocan la obstrucción de las arterias y venas, y pueden ocasionar émbolos. El efecto que mayor repercusión clínica tiene depende del lugar de la trombosis. Así, aunque los trombos venosos pueden producir congestión y edema en los lechos vasculares distales a la obstrucción, son los más preocupantes porque pueden ocasionar embolias pulmonares y provocar la muerte del paciente. En el caso de los trombos arteriales es posible que se produzca su embolización y que ocasionen infartos del tejido, si bien su tendencia a obstruir vasos (p. ej., en los vasos coronarios y cerebrales) es mucho más importante.

Trombosis venosa (flebotrombosis)

La mayoría de los trombos venosos se localizan en las venas superficiales o profundas de la pierna. Los trombos de las venas superficiales suelen afectar al sistema de la safena, sobre todo en personas con varices; es raro que produzcan embolias, pero pueden ocasionar dolor, así como provocar congestión y tumefacción local por las alteraciones del retorno venoso, lo que predispone al desarrollo en la piel suprayacente de infecciones y úlceras varicosas. Las TVP de las venas de mayor calibre de las piernas o por encima de la articulación de la rodilla (p. ej., venas femorales, poplíteas e ilíacas) son más graves por la tendencia a que se produzca su embolización. Aunque estas TVP pueden ocasionar dolor y edema local, los canales colaterales a menudo eluden la obstrucción venosa. En consecuencia, las TVP son asintomáticas por completo en aproximadamente el 50% de los pacientes y se reconocen exclusivamente cuando han ocasionado una embolia pulmonar.

Las TVP de las extremidades inferiores se asocian a estasis y estados de hipercoagulabilidad, como se ha comentado antes (v. tabla 4.2). Por eso, entre los factores predisponentes frecuentes están la insuficiencia cardíaca congestiva, el reposo en cama prolongado y la inmovilización; estos dos últimos factores reducen el efecto de ordeño de los músculos de las piernas y retrasan así el retorno venoso. Los traumatismos, las cirugías y las quemaduras no solo determinan la inmovilización del paciente, sino que también se asocian a lesiones vasculares, liberación de sustancias procoagulantes, aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y reducción de la producción de t-PA. Muchos factores contribuyen a la diátesis trombótica del embarazo; además del riesgo de infusión de líquido amniótico hacia la circulación en el momento del parto, la presión ocasionada por el feto en crecimiento y el útero puede provocar estasis en las venas de las piernas, y el final del embarazo y el posparto son períodos asociados a hipercoagulabilidad. La liberación de sustancias procoagulantes asociadas al tumor es responsable, en gran medida, del aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos observado en los cánceres diseminados, que, en ocasiones, se conoce como *tromboflebitis migratoria* por la tendencia a afectar de forma temporal a diversos lechos venosos; también se llama síndrome de Trousseau, en recuerdo del médico que describió el proceso y lo padeció en persona. Independientemente de la situación clínica específica, el riesgo de TVP aumenta en las personas mayores de 50 años.

Trombosis arterial y cardíaca

La *ateroesclerosis* es una causa fundamental de trombosis arterial porque se asocia a pérdida de la integridad endotelial y alteraciones del flujo de sangre (v. fig. 4.13B). El infarto de miocardio puede predisponer a la aparición de trombos murales cardíacos porque determina una discinesia en la contracción miocárdica y lesiones endocárdicas (v. fig. 4.13A), y la cardiopatía reumática puede producir trombosis murales auriculares porque determina dilatación de la aurícula y fibrilación auricular. Los trombos cardíacos y murales aórticos muestran tendencia a embolizar. Aunque puede afectarse cualquier tejido, el encéfalo, los riñones y el bazo son especialmente susceptibles dada su rica irrigación.

RESUMEN

TROMBOSIS

- La aparición de trombos se suele relacionar con uno o más componentes de la tríada de Virchow:
  - Lesión endotelial (p. ej., por toxinas, hipertensión, inflamación o productos metabólicos).
  - Alteraciones del flujo de la sangre, estasis o turbulencias (p. ej., secundarias a aneurismas, placas ateroescleróticas).
  - Hipercoagulabilidad: bien primaria (p. ej., factor V de Leiden, aumento de la síntesis de protrombina, deficiencia de antitrombina III) o secundaria (p. ej., reposo en cama, lesiones tisulares, tumores malignos).
- Es posible que se produzca la propagación, la resolución, la organización o la embolización de los trombos.
- La trombosis provoca lesiones tisulares por la oclusión de los vasos locales o por embolización distal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Coagulación intravascular diseminada (CID)

La CID es la trombosis generalizada en la microcirculación que puede ser de aparición súbita o gradual. Se asocia a trastornos que van desde las complicaciones obstétricas a los tumores malignos evolucionados. El problema se complica debido a que la trombosis extensa a nivel microvascular consume plaquetas y proteínas de la coagulación (por eso este proceso se conoce también como coagulopatía por consumo) y, al tiempo, se activan los mecanismos de la fibrinólisis. El resultado neto es que el mismo paciente muestra una coagulación y una hemorragia excesivas. Se describe más detalladamente junto con las diátesis hemorrágicas en el capítulo 12.

EMBOLIA

Un émbolo es una masa sólida, líquida o gaseosa suelta dentro de un vaso, que es alejada por la sangre de su punto de origen y transportada a un lugar alejado, donde suele producir disfunción o infarto del tejido. La inmensa mayoría de los émbolos se deben a un trombo desplazado –por eso se habla de tromboembolia–. De forma menos frecuente, los émbolos están compuestos de gotículas de grasa, burbujas de aire o nitrógeno, restos de ateroesclerosis (émbolos de colesterol), fragmentos de tumor, partículas de médula ósea o líquido amniótico. Es inevitable que los émbolos queden alojados en los vasos que resultan demasiado pequeños para permitir su paso, lo que determina su oclusión parcial o completa; en función del lugar de origen, los émbolos pueden alojarse en cualquier zona del árbol vascular. La consecuencia principal de la embolización sistémica es una necrosis isquémica (infarto) de los tejidos distales, mientras que la embolización en la circulación pulmonar puede producir hipoxia, hipotensión e insuficiencia cardíaca derecha.

Tromboembolia pulmonar

Las embolias pulmonares se originan en trombosis venosas profundas y son responsables de la forma más habitual de enfermedad tromboembólica. La incidencia de embolias pulmonares (EP) es de 2-4 casos por cada 1.000 pacientes hospitalizados. Aunque la frecuencia de EP mortales ha disminuido considerablemente desde principios de los años noventa, este cuadro sigue siendo responsable de unas 100.000 muertes anuales en EE. UU. En más del 95% de los casos, los émbolos venosos se originan a partir de trombos localizados en las venas profundas de las piernas proximales a la fosa poplítea; es menos frecuente la embolización originada en trombos de la extremidad más distal.

Los trombos fragmentados de una TVP son transportados a través de unos canales cada vez más grandes y suelen atravesar el lado derecho del corazón antes de quedar detenidos en la vasculatura pulmonar. Según el tamaño, una EP puede ocluir la arteria pulmonar principal, quedarse alojado en la bifurcación de las arterias pulmonares derecha e izquierda (émbolo en silla de montar) o llegar a las arteriolas más pequeñas (fig. 4.15). Es frecuente que se produzcan múltiples émbolos, que pueden aparecer de forma secuencial o como una ducha de émbolos pequeños a partir de un único trombo grande; un paciente que ha padecido una EP tiene un riesgo aumentado de sufrir más. En ocasiones poco frecuentes, un émbolo puede atravesar una comunicación interauricular o interventricular y alcanzar la circulación sistémica (embolia paradójica). En el capítulo 13 se describe más detalladamente

Figura 4.15 Émbolo procedente de un trombo de las venas profundas de la extremidad inferior alojado en una rama de la arteria pulmonar.

la EP; sus principales características clínicas y patológicas son las siguientes:

- La mayor parte de las EP (60-80%) son pequeños y no provocan manifestaciones clínicas. Con el tiempo se organizan y se incorporan a la pared vascular; en algunos casos, la organización de los émbolos determina la aparición de unas mallas fibrosas.
- En el otro extremo del espectro, un émbolo grande que obstruye una arteria pulmonar principal puede ocasionar una muerte súbita.
- La obstrucción por émbolos de las arterias de mediano calibre y consiguiente rotura de los capilares distales que sufren anoxia de forma secundaria pueden originar una hemorragia pulmonar. Estos émbolos no suelen ocasionar un infarto pulmonar, dado que el área recibe sangre a través de la circulación bronquial intacta (circulación doble). Sin embargo, un émbolo similar en un paciente con insuficiencia cardíaca izquierda (que determina una reducción de la perfusión a través de la arteria bronquial) puede provocar un infarto pulmonar.
- Las embolias en las ramas arteriolares de pequeño calibre pulmonares terminales suelen causar infarto.
- La aparición a lo largo del tiempo de múltiples embolias puede ocasionar hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha *(cor pulmonale)*.

Tromboembolia sistémica

La mayor parte de los émbolos sistémicos (80%) se originan en trombos murales intracardíacos; dos tercios se asocian a infartos del ventrículo izquierdo, y otro 25%, a una dilatación de la aurícula izquierda (p. ej., secundaria a una valvulopatía mitral). Los demás se originan a partir de aneurismas aórticos, trombos que revisten placas de ateroesclerosis ulceradas, vegetaciones valvulares fragmentadas (v. capítulo 11) o en el sistema venoso (émbolos paradójicos); el 10-15% de los émbolos sistémicos son de origen desconocido.

A diferencia de los émbolos venosos, que se suelen alojar en los pulmones, los arteriales pueden llegar prácticamente a cualquier zona; el lugar en el que se acaban alojando depende evidentemente de aquel en el que se originan y de las velocidades relativas de flujo en los tejidos distales. Entre los lugares frecuentes de embolización arteriolar están las extremidades inferiores (75%) y el sistema nervioso central (10%); los intestinos, los riñones y el bazo son dianas menos frecuentes. Las consecuencias de la embolización dependen del calibre del vaso ocluido, del riego colateral y de la vulnerabilidad del teji-

booksmedicos.org

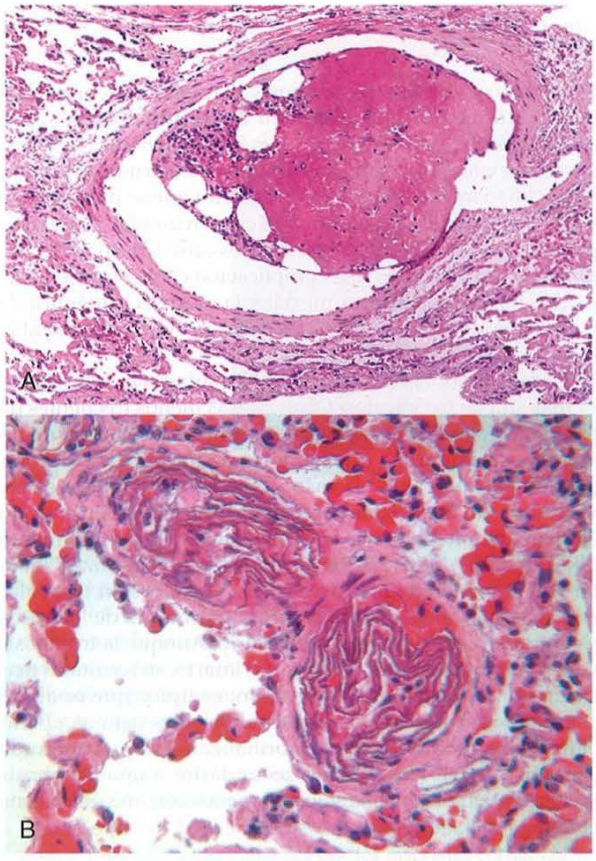


Figura 4.16 Tipos poco frecuentes de émbolo. (A) Émbolo de médula ósea. El émbolo está constituido por médula hematopoyética y células adiposas medulares *(espacios claros)* que están unidas al trombo. (B) Émbolo de líquido amniótico. Dos pequeñas arteriolas pulmonares están llenas de remolinos laminados de células escamosas fetales. El pulmón circundante aparece edematoso y congestivo. *(Por cortesía de la Dra. Beth Schwartz, Baltimore, MD.)*

do afectado a la hipoxia. Es frecuente que los émbolos arteriales queden alojados en arterias terminales y provoquen infartos.

Embolia grasa

Las lesiones por aplastamiento de los tejidos blandos o la rotura de los sinusoides vasculares medulares (p. ej., por fractura de huesos largos) libera glóbulos microscópicos de grasa hacia la circulación. Las embolias de grasa y médula son hallazgos incidentales frecuentes tras realizar una reanimación cardiopulmonar enérgica, pero posiblemente tengan poca importancia clínica. De un modo similar, aunque se encuentran embolias de grasa y médula ósea en el 90% de los pacientes con traumatismos esqueléticos graves (fig. 4.16A), menos del 10% de ellos presentan alguna clínica relacionada. Sin embargo, una minoría de pacientes desarrollan un síndrome de embolia grasa sintomático, caracterizado por insuficiencia pulmonar, síntomas neurológicos, anemia, trombocitopenia y un exantema petequial difuso, que resulta mortal en el 10% de los casos. Los signos y síntomas clínicos se manifiestan entre 1 y 3 días después de que se produzca la lesión, con aparición súbita de disnea, taquipnea, taquicardia, irritabilidad e intranquilidad, que pueden evolucionar con rapidez a delirio o coma. La trombocitopenia se atribuye a la adhesión de las plaquetas a glóbulos de grasa con la consiguiente agregación o secuestro esplénico; se puede producir anemia por una agregación similar de los eritrocitos y/o hemólisis. La aparición de un exantema petequial difuso (que aparece en un 20-50% de los casos) se explica por una trombocitopenia de rápida evolución y puede ser un rasgo diagnóstico útil.

La patogenia del síndrome de embolia grasa depende tanto de la obstrucción mecánica como de las lesiones bioquímicas. Los microémbolos de grasa ocluyen la microvasculatura cerebral y pulmonar, tanto de forma directa como al activar la agregación plaquetaria. Este efecto pernicioso se agrava por la liberación de ácidos grasos de los glóbulos grasos, lo que provoca una lesión tóxica en el endotelio local. La activación de las plaquetas y el reclutamiento de los granulocitos (con liberación de radicales libres, proteasas y eicosanoides) (v. capítulo 3) completan el daño vascular. Como los lípidos se disuelven por la acción de los agentes empleados en el procesamiento de los tejidos, para demostrar microscópicamente la presencia de microglóbulos de grasa (es decir, sin elementos medulares acompañantes) es preciso emplear técnicas especializadas (cortes congelados y tinciones para grasa).

Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico es una complicación infrecuente y grave del parto y del posparto inmediato que se produce en 1 de cada 40.000 partos. La mortalidad se aproxima al 80%, lo que convierte a este proceso en la causa de muerte materna más frecuente en el mundo desarrollado y la quinta causa de muerte materna más frecuente en EE. UU., este trastorno explica el 10% de las muertes maternas en ese país y el 85% de las supervivientes sufren alguna forma de deficiencia neurológica permanente. La aparición se caracteriza por disnea intensa súbita, cianosis y shock hipotensivo, tras los cuales aparecen convulsiones y coma. Si la paciente sobrevive a la crisis inicial, es típica la aparición de edema pulmonar, junto con una CID (aproximadamente en la mitad de los casos) secundaria a la liberación de sustancias trombógenas del líquido amniótico. Se cree que la morbimortalidad en estos casos no se debe a la obstrucción mecánica de los vasos pulmonares, sino a la activación bioquímica del sistema de la coagulación y el sistema inmunitario innato en relación con las sustancias presentes en el líquido amniótico.

La causa subyacente es la entrada de líquido amniótico (y de su contenido) a la circulación materna a través de desgarros en las membranas placentarias y/o rotura de la vena uterina. El análisis histológico muestra la presencia de células escamosas descamadas de la piel fetal, vello de tipo lanugo, grasa del unto sebáceo y mucina originada en el epitelio de la vía respiratoria o del tubo digestivo del feto dentro de la microcirculación pulmonar de la madre (fig. 4.16B). Otros hallazgos son un importante edema pulmonar, daño alveolar difuso (v. capítulo 13) y trombos de fibrina a nivel sistémico causados por la CID.

Embolia gaseosa

Las burbujas de aire dentro de la circulación pueden fusionarse y obstruir el flujo vascular, ocasionando lesiones isquémicas distales. Por tanto, la presencia de un pequeño volumen de aire atrapado dentro de una arteria coronaria en la cirugía de derivación de la misma o introducido en la circulación arterial cerebral durante una intervención neuroquirúrgica realizada con el paciente «sentado» en posición erecta puede ocluir el flujo, con consecuencias terribles. Los émbolos gaseosos venosos pequeños no tienen repercusiones negativas, pero se puede producir la entrada de suficiente aire dentro de la circulación pulmonar durante las intervenciones obstétricas o laparoscópicas o como consecuencia de un traumatismo de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pared torácica como para provocar hipoxia; los émbolos venosos de gran tamaño pueden causar parada cardíaca y muerte.

Una forma especial de embolia gaseosa se llama enfermedad por descompresión y se debe a los cambios súbitos que se producen en la presión atmosférica. Los buceadores, los trabajadores de la construcción subacuática y las personas que ascienden con rapidez en aeronaves no presurizadas corren el riesgo de presentar esta entidad. Cuando se respira aire a altas presiones (p. ej., durante una inmersión profunda en el mar), se disuelve una mayor cantidad de gas (sobre todo nitrógeno) en la sangre y los tejidos. Cuando, posteriormente, el buzo asciende (se despresuriza) con demasiada rapidez, el nitrógeno se expande en los tejidos y forma burbujas cuando deja de estar disuelto en la sangre y da lugar a émbolos de gas, que provocan isquemia tisular. La rápida formación de las burbujas de gas dentro de los músculos esqueléticos y de los tejidos de soporte intraarticulares y periarticulares produce el doloroso cuadro denominado trancazo (*bend* en inglés, llamado así entre 1880 y 1890 porque la persona afectada arquea la espalda de un modo similar a una pose femenina que era frecuente en la época, que se conocía como curva griega *[Grecian bend]*). Las burbujas de gas dentro de los vasos pulmonares provocan edema, hemorragias y atelectasias o enfisema focal, lo que conduce a una dificultad respiratoria, conocida como «asfixia». Las burbujas en el sistema nervioso central pueden producir trastornos mentales e incluso un coma de aparición súbita. La forma más crónica de la enfermedad por descompresión se llama «enfermedad de los cajones» (este nombre alude a los pozos de cimentación subacuáticos, o *caissons*, presurizados que se utilizan durante la construcción de los puentes), en la cual se producen embolias repetidas o persistentes de gas en los huesos, con la consiguiente necrosis isquémica multifocal. La cabeza del fémur, la tibia y el húmero son las localizaciones más afectadas.

La enfermedad por descompresión aguda se trata colocando a las personas que la padecen en una cámara de alta presión, para conseguir que el gas se disuelva de nuevo. La posterior descompresión lenta permite que el gas se reabsorba de forma gradual y se espire, de modo que no se vuelvan a formar burbujas obstructivas.

RESUMEN

EMBOLIA

- Un émbolo es una masa sólida, líquida o gaseosa que es transportada por la sangre a un lugar alejado de su origen; la mayoría son trombos desprendidos.
- La embolia pulmonar se origina, principalmente, en trombos de las venas profundas de la extremidad inferior. Los efectos dependen fundamentalmente del tamaño del émbolo y del lugar en que quede alojado. Las consecuencias pueden incluir insuficiencia cardíaca derecha, hemorragia o infarto pulmonar, o muerte súbita.
- Las embolias sistémicas proceden sobre todo de trombos murales o valvulares cardíacos, aneurismas de aorta o placas de ateroesclerosis; la aparición de un infarto tisular tras una embolia depende del lugar de embolización y de la existencia o no de circulación colateral.
- La embolia grasa puede asociarse a traumatismos con aplastamiento óseo; los síntomas incluyen insuficiencia pulmonar y lesiones neurológicas. La embolia de líquido amniótico puede producirse tras el parto y ser origen de un trastorno pulmonar y cerebral mortal. La embolia gaseosa se produce tras una descompresión rápida, sobre todo en buzos; se debe a la súbita formación de burbujas de nitrógeno, que estaba disuelto en la sangre a presiones más elevadas.

INFARTO

Un infarto es un área de necrosis isquémica secundaria a la oclusión del riego sanguíneo del tejido afectado. Los infartos, sobre todo cardíacos y cerebrales, son una causa frecuente y extremadamente importante de enfermedad clínica. Aproximadamente el 40% de las muertes que se producen en EE. UU. se deben a la enfermedad cardiovascular y la mayor parte de ellas se relacionan con infartos cardíacos o cerebrales. El infarto pulmonar es una complicación clínica frecuente, el infarto intestinal suele ser mortal y la necrosis isquémica de las extremidades distales (gangrena) provoca una notable morbilidad en los diabéticos.

La trombosis o la embolia arteriales subyacen en la inmensa mayoría de los infartos. Otras causas menos frecuentes de obstrucción arterial son el vasoespasmo, la expansión de un ateroma secundaria a una hemorragia intraplaca y la compresión extrínseca de un vaso, como sucede cuando existe un tumor, un aneurisma disecante de aorta o edema en un espacio delimitado (p. ej., en el síndrome del compartimento tibial anterior). Otras causas menos frecuentes de infarto tisular son la torsión de los vasos (p. ej., en la torsión testicular o los vólvulos intestinales), la rotura traumática de los vasos y el atrapamiento en un saco herniario. Aunque la trombosis venosa también puede ocasionar un infarto, su resultado más frecuente es una simple congestión; es típico que se abran con rapidez canales de derivación suficientes para recuperar el flujo de salida y conseguir normalizar el flujo de entrada arterial. Por esto, los infartos secundarios a una trombosis venosa suelen producirse solo en órganos con una única vena eferente (p. ej., testículos u ovarios).

MORFOLOGÍA

Los infartos se clasifican en función de su color (que indica la intensidad de la hemorragia) y la presencia o ausencia de infección microbiana. Así, pueden ser **rojos (hemorrágicos)** o **blancos (anémicos)** y también **sépticos** o **estériles.**

Los **infartos rojos** (fig. 4.17A) se producen: 1) por la oclusión venosa (como en la torsión ovárica); 2) en los tejidos laxos (p. ej., pulmón) en los que se puede acumular sangre en las zonas infartadas; 3) en los tejidos con circulación doble, como los pulmones y el intestino delgado, en los que es típica una perfusión parcial, aunque inadecuada, por el riego arterial colateral; 4) en tejidos con congestión previa (como consecuencia de un flujo de salida venoso lento), y 5) cuando se recupera el flujo tras un infarto (p. ej., tras una angioplastia de una obstrucción arterial).

Los **infartos blancos** se producen en las oclusiones arteriales de órganos sólidos con una circulación arterial terminal (p. ej., corazón, bazo y riñón) y en los que la densidad tisular limita el paso de la sangre de los lechos vasculares adyacentes permeables (fig. 4.17B). Los infartos suelen adoptar forma de cuña, el vaso ocluido se encuentra en la punta y la periferia del órgano se corresponde con la base (v. fig. 4.17); cuando la base se encuentra en una superficie serosa, con frecuencia existe un exudado fibrinoso suprayacente. Los márgenes laterales pueden ser irregulares, como reflejo del flujo de vasos adyacentes. Los márgenes de los infartos agudos típicamente están mal definidos y son ligeramente hemorrágicos; con el tiempo se van definiendo mejor por un estrecho ribete de hiperemia secundaria a la inflamación.

Los infartos causados por oclusión arterial en órganos sin una circulación doble se van haciendo cada vez más pálidos y se definen mejor con el tiempo (v. fig. 4.17B). Por el contrario, en los

booksmedicos.org

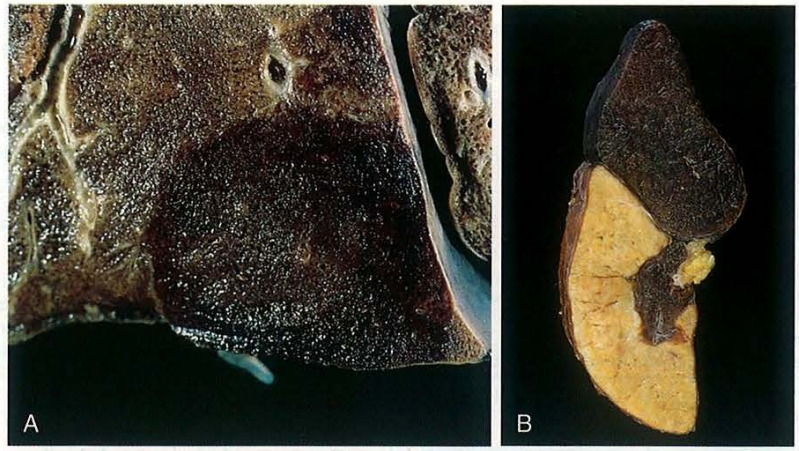


Figura 4.17 Infartos rojo y blanco. (A) Infarto pulmonar hemorrágico con forma de cuña *(infarto rojo)*. (B) Infarto pálido bien delimitado en el bazo *(infarto blanco)*.

pulmones y otros órganos esponjosos lo habitual son los infartos hemorrágicos (v. fig. 4.17A). Los eritrocitos extravasados de los infartos hemorrágicos son fagocitados por los macrófagos y el hierro hemo se convierte en hemosiderina intracelular. Una cantidad pequeña no determina ningún color apreciable en el tejido, pero las hemorragias extensas dejan un residuo pardo firme.

En la mayor parte de los tejidos, el principal hallazgo histológico asociado al infarto es la **necrosis isquémica coagulativa** (v. capítulo 2). Se empieza a observar una respuesta inflamatoria alrededor de los márgenes del infarto en unas pocas horas y, en general, está bien definida en 1-2 días. Al final, a la inflamación le sigue la reparación, que comienza por los márgenes conservados (v. capítulo 3). En algunos tejidos se puede producir regeneración parenquimatosa en la periferia del infarto, porque aquí se ha conservado la arquitectura del estroma subyacente. Sin embargo, la mayor parte de los infartos acaban sustituidos por una cicatriz (fig. 4.18). El encéfalo es una excepción a estas reglas generales; el tejido isquémico del sistema nervioso central sufre una **necrosis por licuefacción** (v. capítulo 2).

Los **infartos sépticos** se observan cuando se produce la embolización de las vegetaciones de las válvulas cardíacas infectadas o cuando se produce la diseminación del **tejido** necrótico por microbios. En estos casos, el infarto se convierte en un absceso, con una respuesta inflamatoria más intensa y tendencia a la curación mediante organización y fibrosis (v. capítulo 3).

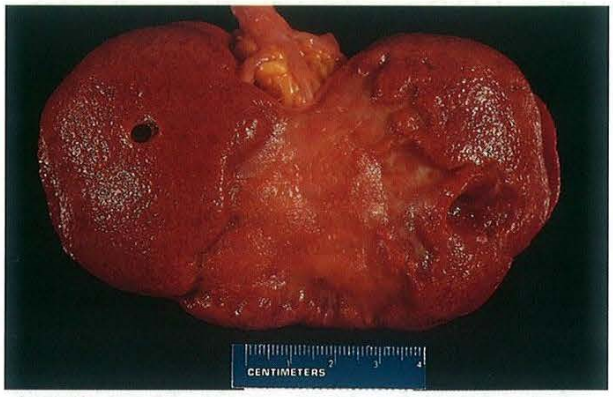


Figura 4.18 Infarto renal antiguo, sustituido por una extensa cicatriz fibrótica.

Factores que influyen sobre el desarrollo de un infarto

Los efectos de la oclusión vascular pueden ser nulos o determinar una necrosis tisular con disfunción orgánica y, en ocasiones, la muerte. Esta amplia gama de evoluciones viene determinada por las tres variables siguientes:

- *Anatomía de la irrigación.* La presencia o ausencia de un aporte alternativo de sangre es el factor más importante a la hora de determinar si la oclusión de un vaso concreto provoca lesiones. La irrigación doble de los pulmones por las arterias pulmonares y bronquiales hace que una obstrucción de las arteriolas pulmonares no produzca un infarto pulmonar, salvo que también esté comprometida la circulación bronquial. Del mismo modo, el hígado, que recibe sangre de la arteria hepática y la vena porta, y la mano y el antebrazo, con sus arterias radial y cubital paralelas, son resistentes al infarto. Por el contrario, el riñón y el bazo cuentan con una circulación arterial terminal y la obstrucción arterial suele ocasionar un infarto en estos tejidos.
- *Velocidad de la oclusión.* Las oclusiones que aparecen de forma lenta tienen menos riesgo de producir un infarto porque dejan tiempo para que se desarrollen aportes vasculares colaterales. Por ejemplo, unas pequeñas anastomosis entre las arteriolas, que normalmente tienen poco flujo, interconectan las tres arterias coronarias principales. Cuando una arteria coronaria se ocluye de forma lenta (p. ej., por una placa ateroesclerótica estenosante), el flujo a través de esta circulación colateral puede aumentar lo suficiente como para evitar un infarto –incluso si la arteria original se ocluye por completo–.
- *Vulnerabilidad del tejido a la hipoxia.* Las neuronas sufren lesiones irreversibles cuando se quedan sin aporte de sangre solo durante 3-4 min. Las células miocárdicas, aunque más resistentes que las neuronas, mueren en solo 20-30 min de isquemia. Por el contrario, los fibroblastos del miocardio siguen viables tras muchas horas de isquemia.

RESUMEN

INFARTO

- Los infartos son áreas de necrosis isquémica que suelen deberse a una oclusión arterial (relacionada típicamente con trombosis o embolización); la obstrucción del flujo venoso de salida es una causa menos frecuente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 4.3 Los tres tipos principales de shock

Tipo de shock	Ejemplos clínicos	Principales mecanismos patógenos
Cardiógeno	Infarto de miocardio Rotura ventricular Arritmias Taponamiento cardíaco Embolia pulmonar	Fallo de la bomba miocárdica secundario a una lesión intrínseca del miocardio, a una presión extrínseca o a la obstrucción del flujo de salida
Hipovolémico	Hemorragia Pérdida de líquidos (p. ej., vómitos, diarrea, quemaduras, traumatismos)	Volumen de sangre o plasma inadecuado
Séptico	Infecciones microbianas abrumadoras Septicemia gramnegativa Septicemia grampositiva Septicemia fúngica Superantígenos (p. ej., síndrome del shock tóxico)	Vasodilatación periférica con acumulación de la sangre; activación/lesión endotelial; lesión inducida por los leucocitos; coagulación intravascular diseminada; activación de las cascadas de citocinas

- Los infartos secundarios a una oclusión venosa o que afectan a tejidos esponjosos suelen ser hemorrágicos (rojos), mientras que los causados por oclusión arterial en tejidos compactos son pálidos (blancos).
- Que una oclusión vascular ocasione o no el infarto del tejido viene determinado por el aporte de sangre a través de colaterales, por la velocidad a la que se desarrolla la obstrucción, por la susceptibilidad intrínseca del tejido a la lesión isquémica y por la oxigenación de la sangre.

SHOCK

El shock es un estado de disminución del gasto cardíaco o del volumen circulante eficaz de sangre con alteración de la perfusión tisular e hipoxia celular. Al principio se trata de lesiones celulares reversibles, pero, si se prolonga la situación de shock, las lesiones tisulares serán irreversibles y con frecuencia mortales. El shock puede complicar una hemorragia grave, quemaduras o traumatismos extensos, un infarto de miocardio, una embolia pulmonar o una sepsis microbiana. Podemos clasificar sus causas en tres grandes grupos generales (tabla 4.3):

- El *shock cardiógeno* se debe a un bajo gasto cardíaco secundario a un fracaso de la bomba miocárdica. Puede deberse a una lesión del miocardio (infarto), arritmias ventriculares, compresión extrínseca (taponamiento cardíaco) (v. capítulo 12) u obstrucción del flujo de salida (p. ej., embolia pulmonar).
- El *shock hipovolémico* se debe a un bajo gasto cardíaco secundario a la pérdida de volumen de sangre o plasma (p. ej., en relación con hemorragia o pérdida de líquido por quemaduras graves).
- *El shock séptico se activa por infecciones microbianas y se asocia a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave (SRISG).* Además de por los gérmenes, el SRISG puede activarse por otras causas, incluidos quemaduras, traumatismos y/o pancreatitis. El mecanismo patógeno común es una producción masiva de mediadores inflamatorios por las células inmunitarias innatas y adaptativas, que causan vasodilatación arterial, fuga vascular y acumulación de sangre venosa por estasis. Estas alteraciones cardiovasculares producen hipoperfusión tisular, hipoxia celular y alteraciones metabólicas, con la consiguiente disfunción orgánica y, si se trata de lesiones graves y persistentes, insuficiencia orgánica e incluso la muerte. A continuación se analiza la patogenia del shock de forma detallada.

Con menos frecuencia, el shock se puede deber a una pérdida del tono vascular asociada a la anestesia o secundaria a una lesión medular (shock neurógeno). El shock anafiláctico se debe a la vasodilatación sistémica y al aumento de la permeabilidad vascular estimulados por una reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E (v. capítulo 5).

Patogenia del shock séptico

El shock séptico explica un 2% de todos los ingresos hospitalarios en EE. UU. Un 50% de ellos deben ser tratados en la unidad de cuidados intensivos. En EE. UU., se superan los 750.000 casos anuales y la incidencia está aumentando, hecho que se debe irónicamente a los avances en el soporte vital de los enfermos críticos y también al creciente número de inmunodeprimidos (por quimioterapia, inmunodepresión, edad avanzada o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana) y al incremento de la prevalencia de gérmenes resistentes a múltiples fármacos en el entorno hospitalario. A pesar de los avances en la asistencia, la mortalidad sigue siendo alta, de un 20-30%.

El shock séptico se suele activar en las infecciones por bacterias grampositivas, seguidas de las gramnegativas y los hongos. Por eso no resulta adecuado seguir empleando el antiguo sinónimo «shock endotóxico».

La capacidad de distintos gérmenes de producir shock séptico es compatible con la idea de que diversos elementos bacterianos pueden activar el proceso. Como se comentó en el capítulo 3, los macrófagos, los neutrófilos, las células dendríticas, las células endoteliales y los componentes solubles del sistema inmunitario innato (p. ej., complemento) reconocen y se pueden activar por distintas sustancias elaboradas por los gérmenes. Tras su activación, estas células y factores inician una serie de respuestas inflamatorias, que interactúan de forma compleja y todavía mal comprendida para producir shock séptico y disfunción multiorgánica (fig. 4.19).

Entre los factores que se consideran implicados de forma fundamental en la fisiopatología del shock séptico, se incluyen:

- *Respuestas inflamatorias y contrainflamatorias.* En la sepsis, diversos elementos de la pared microbiana se unen a receptores en las células del sistema inmunitario innato, activando respuestas proinflamatorias. Entre los probables iniciadores de la inflamación en la sepsis, se incluyen las vías de transmisión de señales distales a los receptores de tipo *Toll* (TLR) (v. capítulo 5), que reconocen una serie de sustancias derivadas de los microbios que contienen los denominados «patrones moleculares asociados a patógenos» (PAMP) y también receptores acoplados a proteína G que detectan los

booksmedicos.org

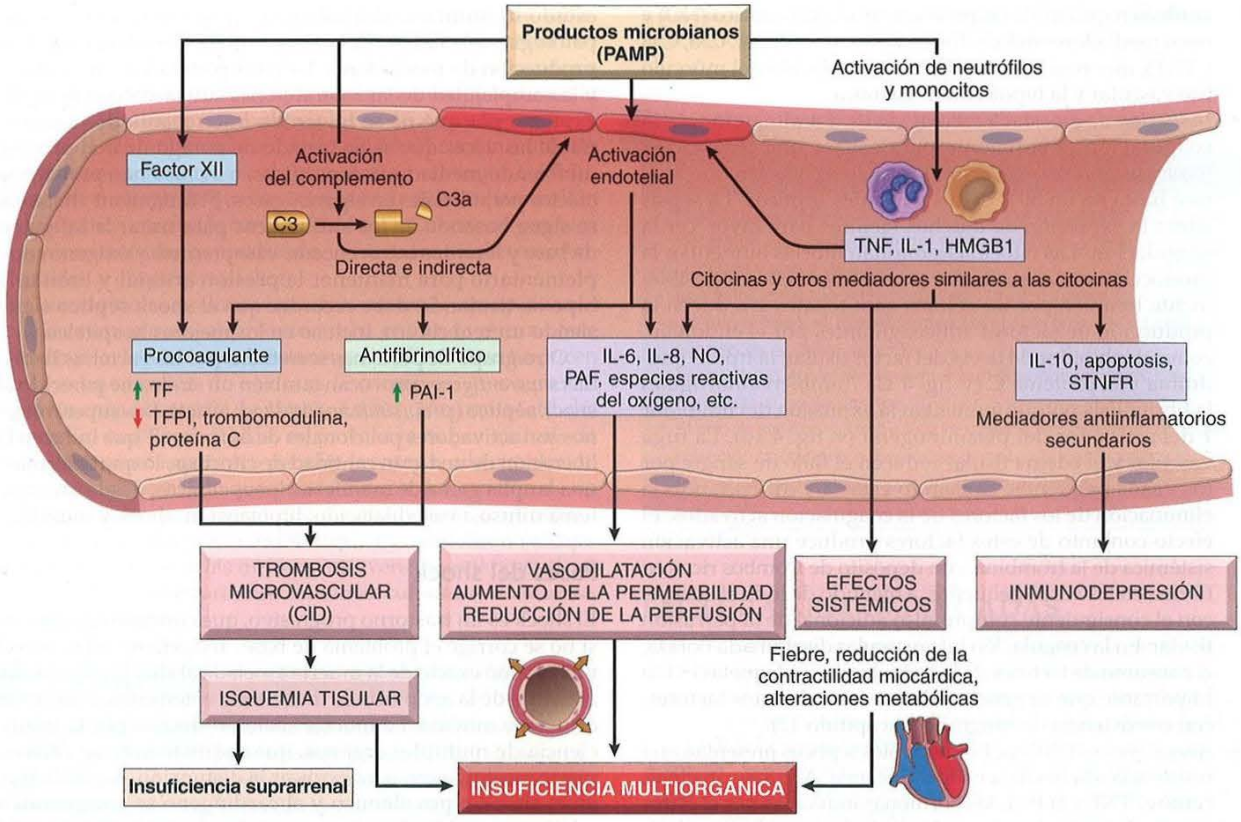


Figura 4.19 Principales vías patógenas en el shock séptico. Los productos microbianos activan las células endoteliales y los elementos celulares y humorales del sistema inmunitario innato, con lo que se inicia una cascada de acontecimientos que culminan en una insuficiencia multiorgánica terminal. En el texto se ofrecen detalles adicionales. *CID*, coagulación intravascular diseminada; *HMGB1*, proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad; *IL*, interleucina; *NO*, óxido nítrico; *PAF*, factor activador de las plaquetas; *PAI-1*, inhibidor 1 del activador del plasminógeno; *PAMP*, patrón molecular asociado a patógenos; *STNFR*, receptor del factor de necrosis tumoral soluble; *TF*, factor tisular; *TFPI*, inhibidor de la vía del factor tisular; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

péptidos bacterianos y unos receptores de tipo lectina C, como las dectinas. Cuando se activan, las células inmunitarias innatas elaboran numerosas *citocinas*, entre las que se incluyen TNF, IL-1, IFN-γ, IL-12 e IL-18, además de otros mediadores inflamatorios como la proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1). También se encuentra un aumento de marcadores de inflamación aguda, como la proteína C reactiva o la procalcitonina. Esta última se considera un indicador clínicamente útil de shock séptico. También se elaboran especies reactivas del oxígeno y mediadores lipídicos, como prostaglandinas y factor activador de las plaquetas (PAF). Estas moléculas efectoras inducen la regulación al alza de la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales (entre otras), lo que estimula todavía más la producción de citocinas y quimiocinas. La *cascada del complemento* se activa también por componentes bacterianos, tanto de forma directa como por la actividad proteolítica de la plasmina (v. capítulo 3), con la consiguiente producción de anafilotoxinas (C3a, C5a), fragmentos quimiotácticos (C5a) y opsoninas (C3b), todas las cuales contribuyen a un estado proinflamatorio. Además, los componentes microbianos pueden activar de forma directa la coagulación a través del factor XII o de forma indirecta por alteración en la función endotelial (se comenta más adelante). La activación generalizada de la trombina que se asocia a esta situación puede aumentar todavía más el proceso inflamatorio porque activa receptores activados por proteasa en las células inflamatorias.

El estado hiperinflamatorio iniciado por la sepsis activa también mecanismos inmunodepresores de contrarregulación, en los que pueden participar las células inmunitarias innatas y adaptativas. En consecuencia, el paciente séptico puede oscilar entre una situación de hiperinflamación e inmunodepresión durante la evolución. Entre los mecanismos propuestos para la supresión inmunitaria se incluyen el cambio de citocinas proinflamatorias (T_H1) a antiinflamatorias (T_H2) (v. capítulo 5), la producción de mediadores antiinflamatorios (p. ej., receptor soluble de TNF, antagonista del receptor de IL-1 e IL-10), la apoptosis de los linfocitos, efectos inmunodepresores de las células apoptósicas y la inducción de anergia celular. En algunos pacientes, los mecanismos de contrarregulación predominan sobre la respuesta inflamatoria, y la situación de inmunodepresión generada provoca que los pacientes puedan sufrir sobreinfecciones.

- *Activación y lesión endoteliales.* La situación proinflamatoria y la activación de las células endoteliales existentes en la sepsis producen una fuga vascular generalizada con edema tisular, lo que tiene efectos negativos para el aporte de nutrientes y la eliminación de los desechos. Un efecto de las citocinas inflamatorias es que reducen la rigidez de las uniones estrechas entre las células endoteliales, de forma que aumenta la tendencia a la fuga vascular y se acumula líquido edematoso rico en proteínas por todo el cuerpo. Esta alteración dificulta la perfusión tisular y se puede agravar al tratar de mantener al paciente con líquidos intravenosos. El endotelio activado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

también regula al alza la producción de óxido nítrico (NO) y otros mediadores inflamatorios vasoactivos (p. ej., C3a, C5a y PAF), que pueden contribuir a la relajación del músculo liso vascular y la hipotensión sistémica.

- *Inducción de un estado procoagulante.* La alteración de la coagulación es suficiente para causar una *coagulación intravascular diseminada,* tremenda complicación que aparece hasta en un 50% de los pacientes sépticos. La sepsis altera la expresión de muchos factores para favorecer la coagulación. Las citocinas proinflamatorias aumentan la producción de factor tisular por los monocitos y posiblemente también por las células endoteliales y reducen la producción de factores anticoagulantes por el endotelio, como el inhibidor de la vía del factor tisular, la trombomodulina y la proteína C (v. fig. 4.11). También amortiguan la fibrinólisis porque aumentan la expresión del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (v. fig. 4.10). La fuga vascular y el edema tisular reducen el flujo de sangre por los vasos pequeños, causando estasis y dificultando la eliminación de los factores de la coagulación activados. El efecto conjunto de estos factores produce una activación sistémica de la trombina, con depósito de trombos ricos en fibrina en los vasos pequeños, a menudo de todo el cuerpo, con el consiguiente compromiso adicional de la perfusión tisular. En la coagulación intravascular diseminada florida, el consumo de factores de la coagulación y plaquetas es tan importante que se generan deficiencias de estos factores, con coexistencia de sangrado (v. capítulo 12).
- *Alteraciones metabólicas.* Los pacientes sépticos presentan una resistencia a la insulina e hiperglucemia. Algunas citocinas, como el TNF y la IL-1, las hormonas inducidas por el estrés (como glucagón, hormona de crecimiento y glucocorticoides) y las catecolaminas regulan la gluconeogenia. Al mismo tiempo, las citocinas proinflamatorias suprimen la liberación de insulina al tiempo que fomentan la resistencia a la misma en el hígado y otros tejidos, posiblemente porque alteran la expresión en superficie de GLUT-4, un transportador de glucosa. La hiperglucemia reduce la función de los neutrófilos y suprime su actividad bactericida, al tiempo que aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Aunque inicialmente la sepsis se asocia a un pico de producción de glucocorticoides, esta fase se sigue de una insuficiencia suprarrenal con deficiencia funcional de glucocorticoides. Esta puede deberse a una depresión de la capacidad de síntesis por las suprarrenales intactas o a una necrosis suprarrenal franca en relación con una coagulación intravascular diseminada *(síndrome de Waterhouse-Friderichsen)* (v. capítulo 20). Por último, la hipoxia celular y la reducción de la fosforilación oxidativa aumentan la producción de lactato y ocasionan una acidosis láctica.
- *Disfunción orgánica.* La hipotensión sistémica, el edema intersticial y la trombosis de pequeño vaso reducen la llegada de oxígeno y nutrientes a los tejidos, lo que provoca que los tejidos no puedan emplear los nutrientes que reciben por falta de oxígeno. Las lesiones mitocondriales secundarias al estrés oxidativo alteran el uso de oxígeno. Las concentraciones elevadas de citocinas y mediadores secundarios reducen la contractilidad del miocardio y el gasto cardíaco, aumentan la permeabilidad vascular y la lesión endotelial, lo que puede culminar en un *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (v. capítulo 13). En último término, todos estos factores se complementan para causar la insuficiencia de múltiples órganos, sobre todo los riñones, el hígado, los pulmones y el corazón, ocasionando la muerte del paciente.

Posiblemente la gravedad y el pronóstico del shock séptico dependen de la extensión y la virulencia de la infección, del estado inmunitario del huésped, de la existencia de otras patologías asociadas y del patrón y grado de intensidad en la producción de mediadores. La multiplicidad de los factores y la complejidad de las interacciones subyacentes a la sepsis explican por qué no se ha tenido buen resultado la mayoría de las veces que se ha tratado de antagonizar el proceso inhibiendo mediadores específicos, o incluso han provocado efectos perjudiciales en algunos casos. El tratamiento habitual se sigue basando en los antibióticos para tratar la infección de base y líquidos intravenosos, vasopresores y oxígeno complementario para mantener la presión arterial y limitar la hipoxia tisular. Se debe recordar que el shock séptico sigue siendo un reto clínico, incluso en los mejores hospitales.

Otro grupo de proteínas secretadas por las bacterias llamadas *superantígenos* provocan también un síndrome parecido al shock séptico (p. ej., *síndrome del shock tóxico*). Los superantígenos son activadores policlonales de linfocitos T que inducen la liberación de una gran cantidad de citocinas, lo que determina una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde un exantema difuso a vasodilatación, hipotensión, shock y muerte.

Fases del shock

El shock es un trastorno progresivo, que conduce a la muerte si no se corrige el problema de base. Todavía no está claro el mecanismo exacto de la muerte asociada al shock; además del aumento de la apoptosis de linfocitos y enterocitos, la necrosis celular es mínima. La muerte suele producirse por la insuficiencia de múltiples órganos, que normalmente no ofrecen pistas morfológicas para explicar la disfunción. Sin embargo, en el shock hipovolémico y el cardiógeno se comprenden relativamente bien las vías que conducen al fallecimiento del paciente. Salvo que la lesión resulte masiva y cause la muerte con rapidez (p. ej., pacientes que se desangran por la rotura de un aneurisma de aorta), el shock suele evolucionar en tres fases generales (aunque algo artificiales). Estas fases se han demostrado con mayor claridad en el shock hipovolémico, pero son comunes a las demás formas:

- Una fase no progresiva inicial, durante la cual se activan los mecanismos compensadores reflejos y se mantiene la perfusión de los órganos vitales.
- Una fase progresiva, caracterizada por hipoperfusión tisular y empeoramiento de la alteración circulatoria y metabólica, con acidosis.
- Una fase irreversible, en la que las lesiones celulares y tisulares tienen una gravedad tal que, aunque se corrigieran los defectos hemodinámicos, la supervivencia resultaría imposible.

En la fase inicial no progresiva del shock, diversos mecanismos neurohumorales ayudan a mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. Entre ellos se encuentran los reflejos barorreceptores, la liberación de catecolaminas y hormona antidiurética, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación simpática generalizada. El efecto neto es taquicardia, vasoconstricción periférica y conservación renal de líquidos; la vasoconstricción cutánea explica la típica frialdad y palidez de la piel del shock (es importante recordar que en el shock séptico inicialmente puede existir una vasodilatación cutánea, de forma que el paciente tendrá una piel caliente y enrojecida). Los vasos cerebrales y coronarios resultan menos sensibles a las señales simpáticas y mantienen un calibre relativamente normal, conservando el flujo y el aporte de oxígeno. Por tanto, la sangre se aleja de la piel para hacerla llegar a órganos vitales, como el corazón y el encéfalo.

Cuando no se corrige la causa de base, el shock evoluciona de forma imperceptible a una fase progresiva, que se caracteriza por una hipoxia tisular generalizada. Cuando se produce

booksmedicos.org

una deficiencia de oxígeno persistente, la respiración intracelular aerobia es sustituida por la glucólisis anaerobia con producción excesiva de ácido láctico. La consiguiente acidosis láctica metabólica reduce el pH tisular, amortiguando así la respuesta vasomotora; las arteriolas se dilatan y la sangre se empieza a acumular en la microcirculación. Esta acumulación periférica no solo empeora el gasto cardíaco, sino que también aumenta el riesgo de que las células endoteliales desarrollen lesiones anóxicas con la consiguiente CID. Cuando se produce una hipoxia tisular generalizada, los órganos vitales resultan afectados y empiezan a fallar.

Cuando no se realizan las intervenciones apropiadas, o en los casos graves, el proceso acaba entrando en una fase irreversible. Las lesiones celulares generalizadas se traducen en la extravasación de enzimas lisosómicas, que agravan todavía más el estado de shock. La función contráctil del miocardio empeora, debido, en parte, a la mayor síntesis de NO. El intestino isquémico permite la entrada a la circulación de la flora intestinal, lo que puede inducir la aparición de un shock bacteriémico superpuesto. Es frecuente la progresión a insuficiencia renal por la lesión isquémica del riñón (v. capítulo 14) y, a pesar de las mejores intervenciones terapéuticas, esta espiral de deterioro con frecuencia culmina en la muerte.

MORFOLOGÍA

Los efectos tisulares y celulares del shock son básicamente los mismos que los de la lesión hipóxica (v. capítulo 2) y se deben a la combinación de **hipoperfusión** y **trombosis microvascular.** Aunque cualquier órgano puede resultar afectado, el encéfalo, los riñones, el corazón, las glándulas suprarrenales y el tubo digestivo son los que más a menudo lo hacen. Pueden formarse **trombos de fibrina** en cualquier tejido, pero se visualizan con mayor facilidad en los glomérulos renales. La **depleción de lípidos en las células corticosuprarrenales** es parecida a la observada en todos los tipos de estrés y refleja el consumo de los lípidos almacenados para la síntesis de esteroides. Aunque los pulmones resisten a la lesión hipóxica en el shock hipovolémico secundario a una hemorragia, la septicemia o los traumatismos pueden causar un daño alveolar difuso (v. capítulo 13) y provocar el denominado **«pulmón de shock».** Salvo la pérdida de neuronas y miocardiocitos, los tejidos afectados se pueden recuperar por completo si el paciente sobrevive.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del shock dependen de la agresión que lo precipitó. En el shock hipovolémico y cardiógeno, los pacientes están hipotensos, con un pulso débil y rápido, taquicardia y piel seca, fría y cianótica. Como se ha comentado antes, *en el shock séptico la piel puede aparecer caliente y enrojecida por la vasodilatación periférica.* La principal amenaza para la vida es el acontecimiento inicial de base (p. ej., infarto de miocardio, hemorragia grave, infección bacteriana). Sin embargo, los cambios cardíacos, cerebrales y pulmonares agravan rápidamente la situación. Si el paciente sobrevive a este período inicial, el deterioro de la función renal puede conducir a una fase dominada por una oliguria progresiva, con acidosis y desequilibrios electrolíticos.

El pronóstico depende del origen del shock y de su duración. Así, más del 90% de los pacientes jóvenes y sanos con shock hipovolémico sobreviven si reciben el tratamiento apropiado, mientras que el shock séptico y el cardiógeno se asocian a un pronóstico bastante peor, incluso con los cuidados más adecuados.

RESUMEN

SHOCK

- El shock se define como un estado de hipoperfusión tisular sistémico por reducción del gasto cardíaco y/o del volumen circulante eficaz de sangre.
- Los principales tipos de shock son el cardiógeno (p. ej., infarto de miocardio), el hipovolémico (p. ej., pérdida de sangre) y el séptico (p. ej., infecciones).
- El shock de cualquier tipo puede ocasionar lesiones tisulares hipóxicas si no se corrige.
- El shock séptico se debe a la respuesta del huésped ante una infección bacteriana o fúngica; se caracteriza por la activación de las células endoteliales, vasodilatación, edema, CID y deterioro metabólico.

LECTURAS RECOMENDADAS

Akhtar S: Fat embolism, *Anesthesiol Clin* 27:533, 2009. *[Revisión reciente de la patogenia y los aspectos clínicos del síndrome de embolia grasa.]*

Alberelli MA, De Candia E: Functional role of protease activated receptors in vascular biology, *Vascul Pharmacol* 62:72-81, 2014. *[Revisión exhaustiva del papel de los PAR en la hemostasia.]*

Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 840, 2013. *[Excelente revisión de las características clínicas, la patogenia y el pronóstico del shock séptico.]*

Benson MD: Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism, *Clin Dev Immunol*, doi:10.1155/2012/946576, 2012. *[Análisis sobre la fisiopatología de la embolia de líquido amniótico.]*

Cawcutt KA, Peters SG: Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management, *Mayo Clin Proc* 89:1572, 2014. *[Breve revisión clínica sobre la sepsis.]*

Chapman JC, Hajjar KA: Fibrinolysis and the control of blood coagulation, *Blood Rev* 29:17, 2015. *[Análisis actualizado sobre la fibrinólisis y su importancia en la regulación de la coagulación.]*

Chaturvedi S, McCrae KR: Recent advances in the antiphospholipid antibody syndrome, *Curr Opin Hematol* 21:371, 2014. *[Análisis sobre la fisiopatología de esta importante y compleja entidad.]*

Coleman DM, Obi A, Henke PK: Update in venous thromboembolism: pathophysiology, diagnosis, and treatment for surgical patients, *Curr Probl Surg* 52:233, 2015. *[Exhaustiva revisión de esta frecuente entidad clínica.]*

Ellery PE, Adams MJ: Tissue factor pathway inhibitor: then and now, *Semin Thromb Hemost* 40:881, 2014. *[Avances en los conocimientos sobre la función del factor tisular en la coagulación.]*

Esmon CT, Esmon NL: The link between vascular features and thrombosis, *Annu Rev Physiol*, 2011. *[Excelente revisión de las interacciones entre el endotelio, el flujo de sangre y la hemostasia/trombosis.]*

Greinacher A: Heparin induced thrombocytopenia, *N Engl J Med* 373:3, 2015. *[Excelente revisión sobre este frecuente y enigmático trastorno.]*

Osinbowale O, Ali L, Chi YW: Venous thromboembolism: a clinical review, *Postgrad Med* 122:54, 2010. *[Buena revisión para estudiantes/médicos generales.]*

Rao LVM, Esom CT, Pendurthi UR: Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor, *Blood* 124:1553, 2014. *[Análisis sobre el papel de este novedoso receptor como factor que limita la coagulación.]*

Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al: In vivo roles of factor XII, *Blood* 120:4296-4303, 2012. *[Revisión en la que se resumen algunas perspectivas novedosas sobre las todavía desconocidas funciones del factor XII en la trombosis y la biología vascular in vivo.]*

Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al: New fundamentals in hemostasis, *Physiol Rev* 93:327, 2013. *[Actualización sobre diversos aspectos de la hemostasia.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 5

Enfermedades del sistema inmunitario

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Respuesta inmunitaria normal 121
Inmunidad innata 122
Inmunidad adaptativa 124
Células y tejidos del sistema inmunitario 124
Linfocitos 124
Células presentadoras de antígeno 128
Tejidos linfoides 129
Perspectiva general de la activación linfocítica y de las respuestas inmunitarias adaptativas 130
Captura y muestra de los antígenos 130
Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de los microbios intracelulares 132
Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de los microbios extracelulares 132
Desaparición de las respuestas inmunitarias y memoria inmunitaria 134
Hipersensibilidad: lesión tisular mediada por mecanismos inmunitarios 134
Causas de las reacciones de hipersensibilidad 135
Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad 135
Hipersensibilidad inmediata (tipo I) 136
Enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II) 139
Enfermedades mediadas por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III) 140
Enfermedades mediadas por linfocitos T (hipersensibilidad de tipo IV) 142
Enfermedades autoinmunitarias 145
Tolerancia inmunitaria 145
Mecanismos de autoinmunidad: principios generales 147
Lupus eritematoso sistémico 150
Artritis reumatoide 158
Síndrome de Sjögren 158
Esclerosis sistémica (esclerodermia) 159
Miopatías inflamatorias 162
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo 162
Panarteritis nudosa y otras vasculitis 162
Enfermedades relacionadas con la IgG4 162
Rechazo de los trasplantes 162
Reconocimiento y rechazo de aloinjertos 162
Trasplante de células madre hematopoyéticas 166
Síndromes por inmunodeficiencia 168
Inmunodeficiencias primarias (hereditarias) 168
Defectos en la inmunidad innata 172
Inmunodeficiencias secundarias (adquiridas) 173
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida 173
Epidemiología 173
Propiedades del VIH 174
Patogenia de la infección por el VIH y el sida 175
Evolución natural y curso de la infección por el VIH 178
Características clínicas del sida 180
Amiloidosis 182
Patogenia del depósito amiloide 183
Clasificación de la amiloidosis y mecanismos de formación del amiloide 183

Inmunidad se refiere a la protección frente a las infecciones. El sistema inmunitario es un conjunto de células y moléculas responsables de defender al cuerpo frente a los incontables microorganismos patógenos con los que los sujetos se encuentran. Los defectos en el sistema inmunitario hacen a los sujetos presa fácil de las infecciones y son la causa de las *enfermedades por inmunodeficiencia*. Pero el propio sistema inmunitario puede causar lesión tisular y enfermedad, lo que a menudo se denomina *trastorno de hipersensibilidad*.

Este capítulo se dedica a las enfermedades causadas por una inmunidad deficiente o por una reactividad inmunitaria excesiva. También se comenta la amiloidosis, una enfermedad en la que se deposita una proteína anómala, derivada habitualmente de fragmentos de anticuerpos o producida durante los trastornos inflamatorios crónicos, en los tejidos. En primer lugar, revisaremos algunas características importantes de las respuestas inmunitarias normales para ofrecer una base sobre la que entender las anomalías que dan lugar a las enfermedades inmunitarias.

RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL

La defensa contra los microorganismos patógenos consta de dos tipos de reacciones (fig. 5.1). **La *inmunidad innata*** (también llamada inmunidad *natural* o *nativa*) **está mediada por células y proteínas que están siempre presentes** (de ahí el nombre de *innata*), **destinadas a reaccionar frente a microorganismos infecciosos.** Estos mecanismos entran en acción de inmediato en la respuesta a la infección y de ese modo proporcionan la primera línea de defensa. Algunos de estos mecanismos también participan en la eliminación de células y tejidos dañados. Una reacción importante de la inmunidad innata es la *inflamación* (v. capítulo 3).

Muchos microorganismos patógenos han evolucionado para resistir frente a la inmunidad innata, y la protección frente a estas infecciones requiere los mecanismos más especializados y poderosos de la *inmunidad adaptativa* (también llamada inmunidad *adquirida* o *específica*). **La inmunidad**

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

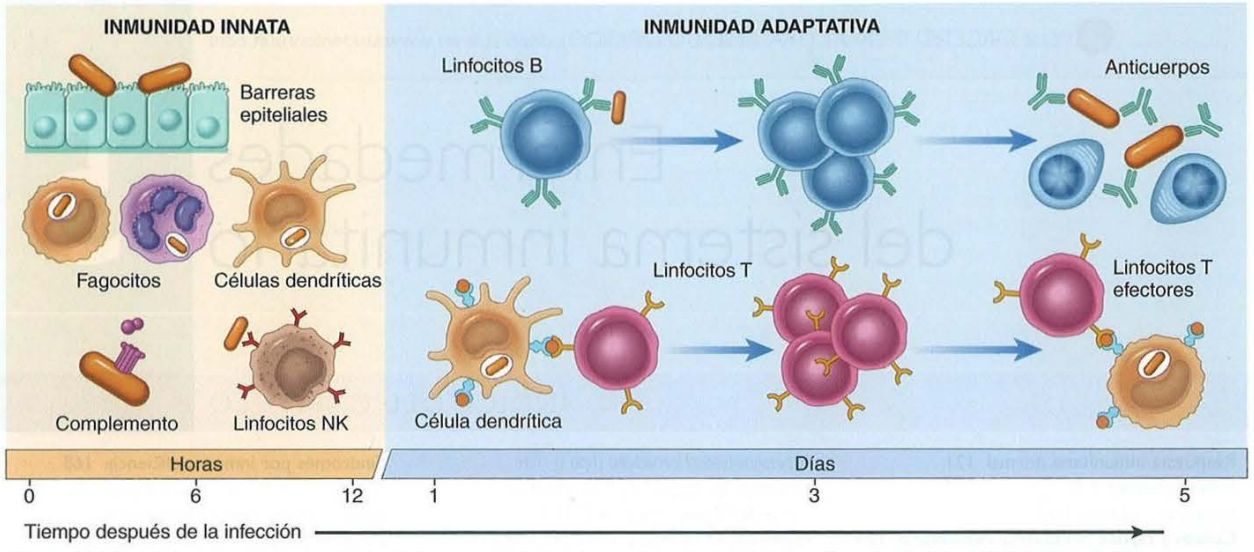


Figura 5.1 Principales componentes y cinética de la respuesta de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. *Linfocitos NK*, linfocitos citolíticos naturales.

adaptativa es normalmente silente y responde (o se *adapta*) **a la presencia de microorganismos infecciosos mediante la generación de potentes mecanismos para neutralizar y eliminar a los microorganismos patógenos.** Por acuerdo, los términos *sistema inmunitario* y *respuesta inmunitaria* se refieren generalmente a la inmunidad adaptativa.

Inmunidad innata

Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras epiteliales que impiden la entrada de los microbios, las células fagocíticas (sobre todo neutrófilos y macrófagos), las células dendríticas (CD), los linfocitos citolíticos naturales (NK) y otras células linfoides innatas, y varias proteínas plasmáticas, como las proteínas del sistema del complemento. Las diversas células se expondrán más adelante en este capítulo; el sistema del complemento se expuso en el capítulo 3.

Los fagocitos, las células dendríticas y muchas otras células, como las células epiteliales, expresan receptores que detectan la presencia de microorganismos infecciosos y sustancias liberadas por las células muertas. Las estructuras microbianas reconocidas por estos receptores se denominan *patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos;* son compartidas por microbios del mismo tipo y son esenciales para su supervivencia e infectividad (de modo que los microbios no pueden evadirse del reconocimiento inmunitario innato mutando estas moléculas). Las sustancias liberadas de las células dañadas y necrosadas se denominan *patrones moleculares asociados a la lesión*. Los receptores celulares que reconocen estas moléculas se denominan a menudo *receptores de reconocimiento del patrón*. Se calcula que la inmunidad innata usa unos 100 receptores diferentes para reconocer 1.000 patrones moleculares.

Receptores de la inmunidad innata

Los receptores de reconocimiento del patrón se localizan en todos los compartimentos celulares donde pueden estar los microorganismos patógenos: los receptores de la membrana plasmática detectan microorganismos patógenos extracelulares, los receptores endosómicos detectan microbios ingeridos y los receptores citosólicos detectan microbios en el citoplasma (fig. 5.2). Se han identificado varias clases de estos receptores.

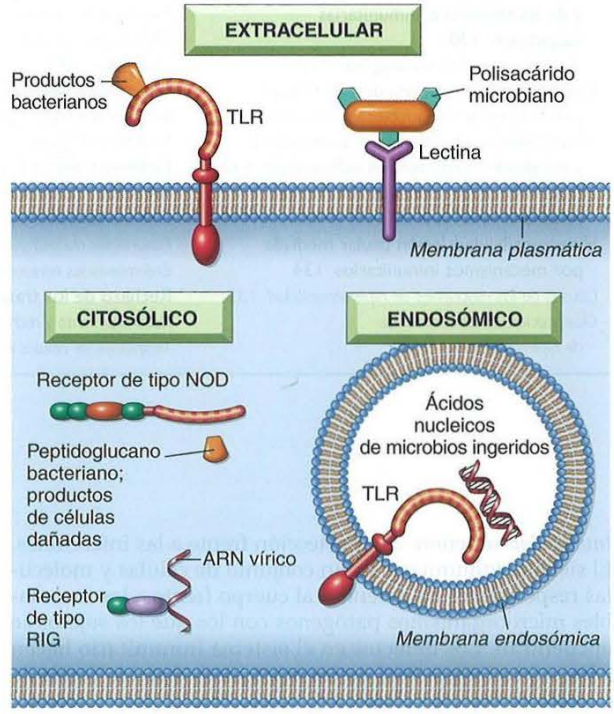


Figura 5.2 Receptores celulares para microbios y productos de la lesión celular. Los fagocitos, las células dendríticas y muchos tipos de células epiteliales expresan diferentes clases de receptores que detectan la presencia de microbios y células muertas. Los receptores de tipo *Toll* (TLR) localizados en diferentes compartimentos celulares, así como otros receptores citoplásmicos y de la membrana plasmática, reconocen productos de diferentes clases de microbios. Las principales clases de receptores de la respuesta inmunitaria son los TLR, los receptores de tipo NOD (NLR) en el citosol, los receptores lectina de tipo C, los receptores de tipo RIG para ARN vírico, llamados así por su miembro fundador RIG-I, y los detectores citosólicos del ADN.

booksmedicos.org

Receptores de tipo *Toll*

Los receptores de reconocimiento del patrón mejor conocidos son los *receptores de tipo Toll (TLR)*. Hay 10 TLR en los mamíferos que reconocen una amplia variedad de moléculas microbianas. Los TLR de la membrana plasmática reconocen productos bacterianos como los lipopolisacáridos (LPS) y los TLR endosómicos reconocen ARN y ADN víricos y bacterianos (v. fig. 5.2). El reconocimiento de los microbios mediante estos receptores activa los factores de transcripción que estimulan la producción de varias proteínas secretadas y de membrana, incluidos mediadores de la inflamación, citocinas antivirales (interferones) y proteínas que promueven la activación linfocítica e incluso las respuestas inmunitarias adaptativas más potentes.

Receptores de tipo NOD e inflamasoma

Los *receptores de tipo NOD (NLR)* son receptores citosólicos denominados así por los miembros fundadores, NOD-1 y NOD-2. Reconocen una amplia variedad de sustancias, incluidos los productos de células necrosadas (p. ej., ácido úrico y ATP liberado), trastornos iónicos (p. ej., pérdida de K^+) y algunos productos microbianos. Se desconoce cómo esta familia de sensores detecta tantos signos diversos de peligro o daño. Varios NLR envían señales a través de un complejo multiproteico citosólico llamado *inflamasoma*, que activa una enzima (caspasa 1) que escinde una forma precursora de la citocina interleucina 1 (IL-1) para generar la forma con actividad biológica (fig. 5.3). Como se expuso en el capítulo 3, la IL-1 es un mediador de la inflamación que recluta leucocitos e induce fiebre. Las mutaciones con ganancia de función en uno de los NLR dan lugar a los síndromes con fiebre periódica, llamados *síndromes autoinflamatorios*, que responden muy bien al tratamiento con antagonistas de la IL-1. La vía NLR-inflamasoma también puede intervenir en varios trastornos crónicos caracterizados por inflamación. Por ejemplo, el reconocimiento de los cristales de urato por una clase de NLR es la base de la inflamación asociada a la gota. Estos receptores pueden detectar y responder a lípidos y cristales de colesterol que se depositan en cantidades excesivamente altas en los tejidos; la inflamación resultante puede contribuir a la diabetes de tipo 2 asociada a la obesidad y a la ateroesclerosis, respectivamente.

Otros receptores para los productos microbianos

Los receptores lectinas de tipo C (CLR) expresados en la membrana plasmática de los macrófagos y las DC detectan glucanos micóticos y desencadenan reacciones inflamatorias frente a los hongos. Varios receptores citosólicos detectan los ácidos nucleicos de los virus que se replican en el citoplasma de las células infectadas y estimulan la producción de citocinas antivirales. Los receptores acoplados a la proteína G en los neutrófilos, los macrófagos y la mayoría de los otros tipos de leucocitos reconocen péptidos bacterianos cortos que contienen residuos N-formilmetionilo. Como todas las proteínas bacterianas y algunas de las proteínas de los mamíferos (solo las sintetizadas dentro de las mitocondrias) empiezan por N-formilmetionina, este receptor posibilita que los neutrófilos detecten proteínas bacterianas y estimulen respuestas quimiotácticas. Los receptores para manosa reconocen azúcares microbianos (que contienen a menudo residuos manosa terminales, al contrario que las glucoproteínas de los mamíferos) e inducen la fagocitosis de los microbios. Además, dos familias de receptores citosólicos, uno llamado en función del miembro fundador RIG-I y el otro sensor de ADN citosólico, reconocen ARN y ADN microbianos, respectivamente.

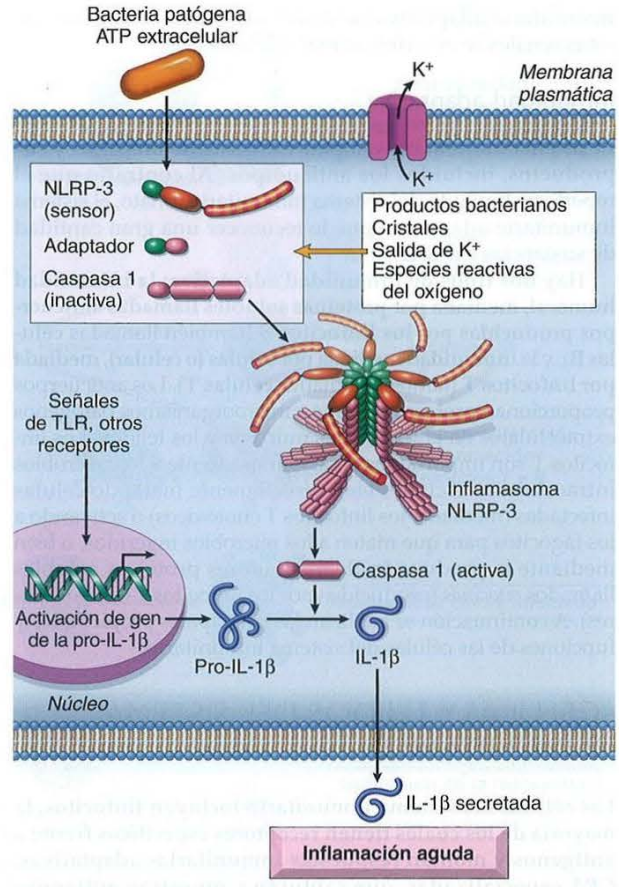


Figura 5.3 El inflamasoma. El inflamasoma es un complejo proteico que reconoce productos de células muertas y algunos microbios e induce la secreción de la interleucina 1 con actividad biológica. Es un complejo de múltiples copias de una proteína sensora (una proteína rica en leucina llamada *NLRP-3*), un adaptador y la enzima caspasa 1, que pasa de una forma inactiva a otra activa. La estructura del inflamasoma que se muestra está simplificada a partir de las estructuras cristalinas conocidas. La formación del complejo del inflamasoma evoluciona siguiendo un mecanismo de propagación similar al de los priones, en el que una proteína alterada por la activación induce cambios conformacionales en otras proteínas del mismo tipo. El resultado neto es la activación y el ensamblaje de un gran número de polipéptidos idénticos, lo que forma haces en forma de filamentos de adaptadores y enzimas.

Reacciones de la inmunidad innata

El sistema inmunitario innato defiende al huésped por medio de las siguientes dos reacciones principales:

- *Inflamación.* Durante las reacciones inmunitarias innatas se producen citocinas y productos de activación del complemento, así como otros mediadores, que desencadenan los componentes vasculares y celulares de la inflamación. Los leucocitos reclutados destruyen los microorganismos patógenos e ingieren y eliminan células dañadas. Esta reacción se describió en el capítulo 3.
- *Defensa contra los virus.* Los interferones de tipo 1 producidos en respuesta a los virus actúan sobre las células infectadas y no infectadas y activan a las enzimas que degradan los ácidos nucleicos de los virus e inhiben la replicación vírica.

Además de estas funciones defensivas, el sistema inmunitario innato genera señales que estimulan una respuesta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inmunitaria adaptativa posterior más intensa. Algunas de estas señales se describirán más adelante.

Inmunidad adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo consta de linfocitos y sus productos, incluidos los anticuerpos. Al contrario que el repertorio limitado del sistema inmunitario innato, el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer una gran cantidad de sustancias extrañas.

Hay dos tipos de inmunidad adaptativa: la inmunidad humoral, mediada por proteínas solubles llamadas anticuerpos producidas por los linfocitos B (también llamadas **células B**), y la **inmunidad mediada por células (o celular), mediada por linfocitos T** (también llamados **células T**). Los anticuerpos proporcionan protección frente a microorganismos patógenos extracelulares en la sangre, las mucosas y los tejidos. Los linfocitos T son importantes en la defensa frente a los microbios intracelulares. Actúan, bien directamente matando células infectadas (mediante los linfocitos T citotóxicos) o activando a los fagocitos para que maten a los microbios ingeridos, o bien mediante la producción de mediadores proteicos solubles llamados *citocinas* (producidos por los linfocitos T colaboradores). A continuación se analizan las principales propiedades y funciones de las células del sistema inmunitario.

CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las células del sistema inmunitario incluyen linfocitos, la mayoría de los cuales tienen receptores específicos frente a antígenos y montan respuestas inmunitarias adaptativas; CPA especializadas, que capturan y muestran antígenos microbianos y de otro tipo a los linfocitos; y varias células efectoras, cuya función es eliminar microbios y otros antígenos. Algunas características notables del sistema inmunitario son la expresión de receptores para el antígeno muy diversos y específicos en los linfocitos B y T, una especialización de las células que las capacita para realizar muchas funciones diferentes y los mecanismos de control precisos que permiten realizar respuestas útiles cuando son necesarias e impedir las que son potencialmente dañinas.

Linfocitos

Los linfocitos están en la circulación y en varios órganos linfoides. Aunque todos los linfocitos tienen un aspecto similar, en realidad corresponden a varias poblaciones con funciones y fenotipos diferentes (fig. 5.4). Los linfocitos surgen de precursores presentes en los órganos linfoides generadores (primarios); los *linfocitos T* maduran en el timo, mientras que los *linfocitos B* lo hacen en la médula ósea. Cada linfocito T o B y su descendencia, que constituye un *clon*, expresan un solo receptor para el antígeno, y toda la población de linfocitos (en torno a 10^{12} en los seres humanos) puede reconocer decenas o cientos de millones de antígenos. La enorme diversidad de receptores para el antígeno está codificada por secuencias variables de ADN que se crean durante la maduración del linfocito por la unión y diversificación de diferentes segmentos génicos para formar genes funcionales del receptor para el antígeno, un proceso que solo tiene lugar en los linfocitos B y T. Por ello, la presencia de genes reordenados del receptor para el antígeno es un marcador fiable de estas células. Como ya se ha mencionado, los receptores para el antígeno que se expresan en los linfocitos B se denominan *anticuerpos*, mientras que sus contrapartidas en los linfocitos T se denominan *receptores del linfocito T*.

Los linfocitos T y B maduros recirculan a través de los órganos linfoides periféricos (secundarios), entre los que se incluyen los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos mucosos, y residen en estos órganos y en la mayoría de los tejidos. Los antígenos extraños se concentran en estos órganos, donde se unen y activan a clones de linfocitos que expresan receptores para estos antígenos, un proceso llamado *selección* clonal. Todos los linfocitos maduros atraviesan diferentes fases a lo largo de su vida: los *linfocitos vírgenes* expresan receptores para el antígeno pero no han respondido a los antígenos y no realizan ninguna función; los *linfocitos efectores* se inducen tras la activación del linfocito y realizan las funciones destinadas a eliminar a los microbios; y los *linfocitos de memoria*, inducidos durante la activación, sobreviven en un estado silente sin función incluso después de eliminado el antígeno y responden rápidamente tras encuentros posteriores con el antígeno.

Linfocitos T

Los linfocitos T derivados del timo evolucionan a células efectoras de la inmunidad celular y «ayudan» a los linfocitos B a producir anticuerpos frente a antígenos proteicos. Los linfocitos T constituyen el 60-70% de los linfocitos en la sangre periférica y son la principal población linfocítica en las vainas periarteriolares esplénicas y las zonas interfoliculares de los ganglios linfáticos. Los linfocitos T no reconocen antígenos libres ni circulantes; en cambio, la gran mayoría (> 95%) de los linfocitos T detectan solo fragmentos peptídicos de proteínas mostradas por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), lo que se expondrá con mayor detalle más adelante. Como los receptores para el antígeno del linfocito T han evolucionado para ver péptidos unidos al CPH situados en las superficies celulares, los linfocitos T solo reconocen antígenos presentados por otras células. El resultado de esta interacción varía mucho dependiendo de tipo de linfocito T implicado y de la identidad de otras células que participen en la interacción, desde la muerte de las células infectadas por virus a la activación de los fagocitos o los linfocitos B que hayan ingerido antígenos proteicos.

Los antígenos peptídicos presentados por las moléculas del CPH son reconocidos por el *receptor del linfocito T (TCR)*, un heterodímero que en la mayoría de los linfocitos T está compuesto de las cadenas proteicas α y β unidas por enlaces disulfuro (fig. 5.5). Cada cadena tiene una región variable que participa en la unión a un antígeno peptídico particular y una región constante que interactúa con las moléculas transmisoras de señales asociadas. Los TCR están unidos de forma no covalente a un grupo de cinco cadenas polipeptídicas invariables, las proteínas γ, δ y ε del complejo molecular CD3 y dos cadenas ζ (v. fig. 5.5). Las proteínas CD3 y las cadenas ζ no se unen a los antígenos; en cambio, estos se unen al TCR e inician señales bioquímicas intracelulares después de que el TCR haya reconocido al antígeno.

Los linfocitos T también expresan otras moléculas con importantes funciones en las respuestas inmunitarias. El CD4 y el CD8 se expresan en subgrupos distintos de linfocitos T y actúan como correceptores durante la activación del linfocito T. Durante el reconocimiento del antígeno, las moléculas CD4 de los linfocitos T se unen a porciones invariables de las moléculas de la clase II del CPH (que se describen más adelante) situadas en ciertas células presentadoras de antígeno (CPA); de forma análoga, el CD8 se une a las moléculas de la clase I del CPH. El CD4 se expresa en el 50-60% de los linfocitos T, mientras que el CD8 se expresa en alrededor del 40% de los linfocitos T. Los linfocitos que expresan CD4 y CD8 (llamados linfocitos *CD4+*

booksmedicos.org

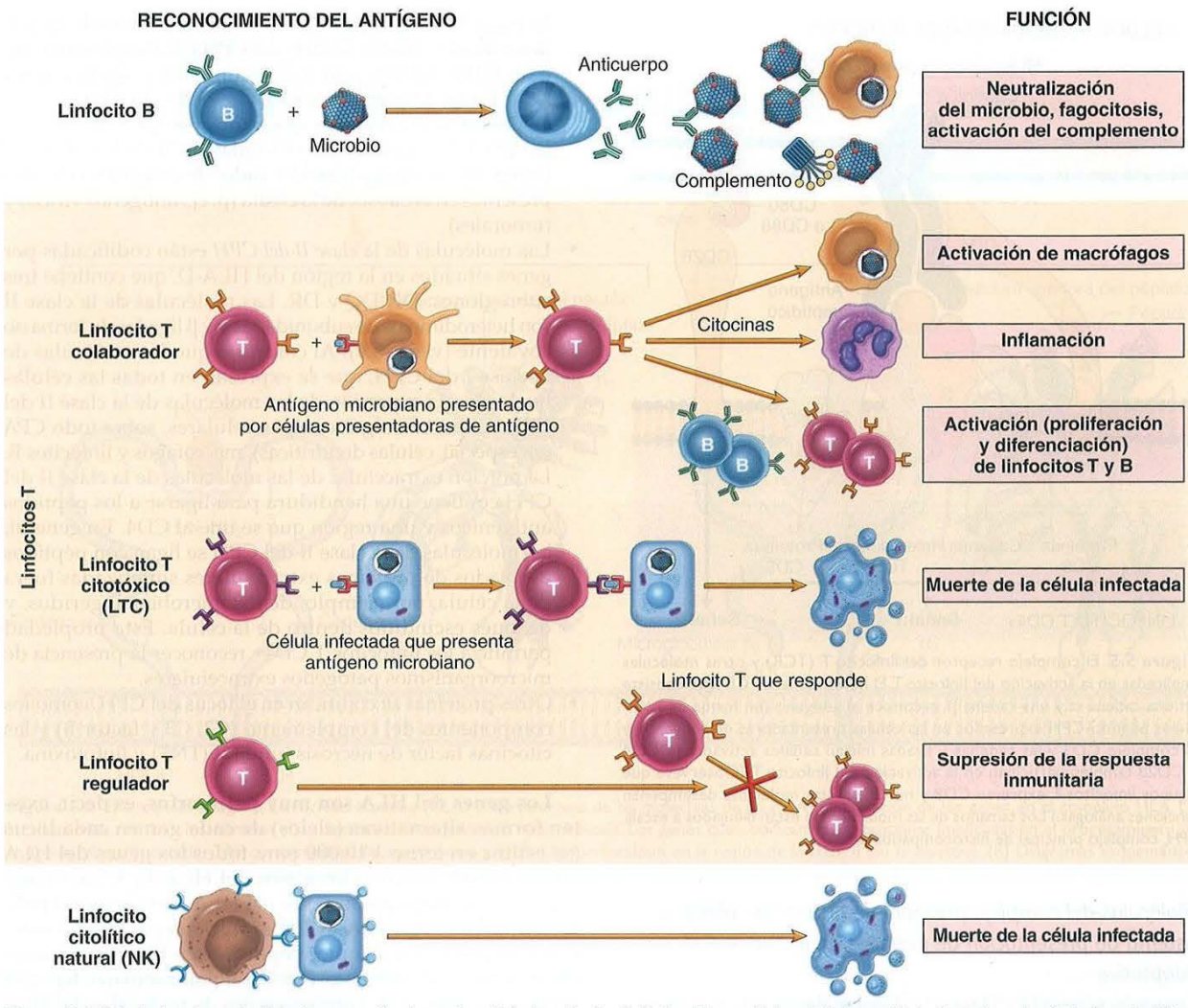


Figura 5.4 Principales clases de linfocitos y sus funciones. Los linfocitos B y los linfocitos T son células de la inmunidad adaptativa, y los linfocitos citolíticos naturales (NK) son células de la inmunidad innata. Se han identificado varias clases más de linfocitos, como los linfocitos NKT y las también conocidas como «células linfoides innatas» *(CLI)*; no se han establecido las funciones de estas células.

y *CD8+*, respectivamente) realizan funciones diferentes pero solapadas. Los linfocitos T CD4+ se llaman *linfocitos T colaboradores* porque secretan moléculas solubles (citocinas) que ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos y también ayudan a los macrófagos a destruir a los microbios fagocitados. El papel central de los linfocitos CD4+ colaboradores en la inmunidad se ve subrayado por la deficiencia acentuada que aparece con la destrucción de estas células por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (descrita más adelante). Los linfocitos T CD8+ también pueden secretar citocinas, pero su función más importante es matar directamente a las células infectadas por virus y a las células tumorales; por ello, se les denomina *linfocitos T citotóxicos (LTC)*. Otras importantes proteínas invariables situadas en los linfocitos T son el CD28, que actúa como receptor para las moléculas llamadas *coestimuladores* que los microbios inducen en las CPA, y varias moléculas de adhesión que fortalecen la unión entre los linfocitos T y las CPA y controlan la migración de los linfocitos T a diferentes tejidos.

Los linfocitos T que actúan suprimiendo las respuestas inmunitarias se llaman *linfocitos T reguladores*. Este tipo de célula se describirá más adelante en el contexto de la tolerancia de los antígenos propios.

Aunque la mayoría de los linfocitos T expresan TCR compuestos de cadenas α y β, una minoría de los linfocitos T de la sangre periférica y muchos de los linfocitos T asociados a las superficies mucosas (p. ej., pulmón, tubo digestivo) expresan TCR compuestos de cadenas γ y δ, que son similares pero no idénticas a las cadenas α y β. Estos *linfocitos T γδ*, que no expresan CD4 ni CD8, reconocen moléculas no proteicas (p. ej., lipoglucanos bacterianos), pero no se conocen bien sus funciones. Otra pequeña población de linfocitos T expresa marcadores de linfocitos T y NK. Estas células también conocidas como *linfocitos NKT* reconocen glucolípidos microbianos y podrían intervenir en la defensa frente a algunas infecciones. Los receptores para el antígeno de los linfocitos T γδ y de los linfocitos NKT reconocen antígenos independientemente de las moléculas del CPH, y son mucho menos diversos que los receptores de los linfocitos T CD4+ y CD8+, que son más abundantes. No profundizaremos más en estas poblaciones de linfocitos inusuales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

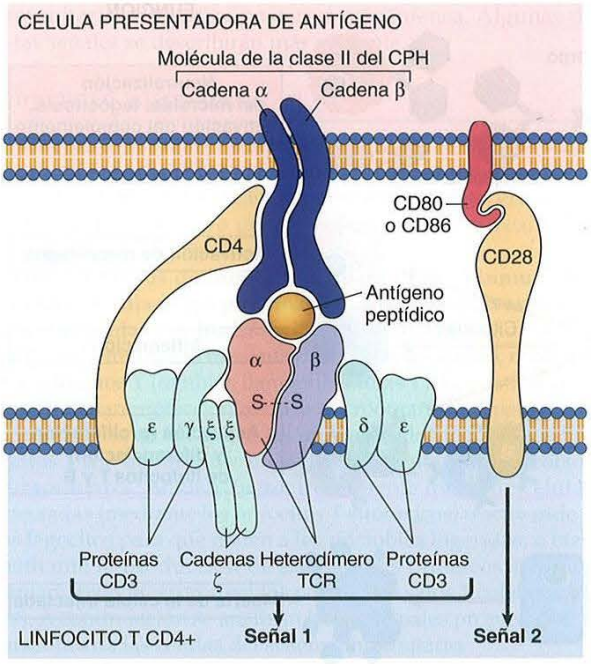


Figura 5.5 El complejo receptor del linfocito T (TCR) y otras moléculas implicadas en la activación del linfocito T. El heterodímero TCR, que consiste en una cadena α y una cadena β, reconoce al antígeno (en forma de complejos péptido-CPH expresados en las células presentadoras de antígeno), y el complejo CD3 y las cadenas ζ ligadas inician señales activadoras. CD4 y CD28 también participan en la activación del linfocito T. (Obsérvese que algunos linfocitos T expresan CD8 y no CD4; estas moléculas desempeñan funciones análogas.) Los tamaños de las moléculas no están dibujados a escala. *CPH*, complejo principal de histocompatibilidad.

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad: sistema de presentación de péptidos de la inmunidad adaptativa

Las moléculas del CPH son fundamentales para que los linfocitos T reconozcan a los antígenos, y las variaciones génicas en las moléculas del CPH se han asociado a muchas enfermedades inmunitarias; por ello, es importante revisar la estructura y la función de estas moléculas. El CPH se descubrió a partir de estudios sobre el rechazo y la aceptación del injerto (compatibilidad entre tejidos, o «*histo*», compatibilidad). Ahora sabemos que **la función normal de las moléculas del CPH es mostrar péptidos para que sean reconocidos por los linfocitos T CD4+ y CD8+.** En cada persona, los linfocitos T solo reconocen péptidos mostrados por las moléculas del CPH de la persona, que, por supuesto, son las únicas moléculas del CPH con que los linfocitos T se encuentran normalmente. Este fenómeno se denomina *restricción por el CPH*.

El CPH humano, conocido como complejo del antígeno leucocítico humano (HLA), consta de un grupo de genes situados en el cromosoma 6 (fig. 5.6). En función de su estructura química, distribución tisular y función, los productos génicos del CPH se dividen en dos categorías principales:

- Las moléculas de la *clase I del CPH* se expresan en todas las células nucleadas y están codificadas por tres locus estrechamente ligados, designados HLA-A, HLA-B y HLA-C (v. fig. 5.6). Cada una de estas moléculas consiste en una cadena α polimorfa asociada de forma no covalente a un polipéptido de microglobulina β2 (codificado por un gen separado situado en el cromosoma 15). La porción extracelular de la cadena α contiene una hendidura donde se localizan los residuos polimorfos y donde se unen los péptidos extraños a las moléculas del CPH para su presentación a los linfocitos T, y una región conservada que se une al CD8, lo que asegura que solo los linfocitos T CD8+ puedan responder a los péptidos mostrados por las moléculas de la clase I. En general, las moléculas de la clase I del CPH ligan y muestran péptidos derivados de antígenos proteicos presentes en el citosol de la célula (p. ej., antígenos víricos y tumorales).
- Las moléculas de la *clase II del CPH* están codificadas por genes situados en la región del HLA-D, que contiene tres subregiones: DP, DQ y DR. Las moléculas de la clase II son heterodímeros de subunidades α y β ligadas de forma no covalente (v. fig. 5.6). Al contrario que las moléculas de la clase I del CPH, que se expresan en todas las células nucleadas, la expresión de las moléculas de la clase II del CPH se limita a algunos tipos celulares, sobre todo CPA (en especial, células dendríticas), macrófagos y linfocitos B. La porción extracelular de las moléculas de la clase II del CPH contiene una hendidura para ligarse a los péptidos antigénicos y una región que se une al CD4. En general, las moléculas de la clase II del CPH se ligan con péptidos derivados de proteínas extracelulares sintetizadas fuera de la célula, por ejemplo, de los microbios ingeridos, y después escindidos dentro de la célula. Esta propiedad permite a los linfocitos T CD4+ reconocer la presencia de microorganismos patógenos extracelulares.
- Otras proteínas se codifican en el locus del CPH, como los componentes del complemento (C2, C3 y factor B) y las citocinas factor de necrosis tumoral (TNF) y linfotoxina.

Los genes del HLA son muy polimorfos, es decir, existen formas alternativas (alelos) de cada gen en cada locus (se estima en torno a 10.000 para todos los genes del HLA y unos 3.500 solo para los alelos del HLA-B). Cada sujeto expresa solo un grupo de genes del HLA. Se cree que el polimorfismo de los genes del CPH evolucionó para poder mostrar y responder a cualquier péptido microbiano que pueda encontrarse en el ambiente. Debido al polimorfismo, hay casi un número infinito de combinaciones de moléculas del HLA en la población. Los genes del HLA están muy próximos en el cromosoma 6, de modo que se pasan del progenitor a su descendencia *en bloque* y se comportan como un solo locus con respecto a sus patrones de herencia. Cada grupo de genes del HLA maternos y paternos se denomina *haplotipo del HLA*. Debido a este modo de herencia, la probabilidad de que los hermanos compartan los mismos dos haplotipos del HLA es del 25%. Por el contrario, en la mayoría de las poblaciones la probabilidad de que un donante no emparentado y su receptor compartan los mismos dos haplotipos del HLA es muy baja. Las implicaciones del polimorfismo del HLA para el trasplante son obvias; como cada persona tiene alelos del HLA que difieren en cierto grado de los de cualquier otro sujeto no emparentado, los injertos de donantes no emparentados desencadenarán respuestas inmunitarias en el receptor y serán rechazados. Solo los gemelos idénticos pueden aceptar injertos el uno del otro, sin miedo al rechazo. Incluso los injertos procedentes de un donante para un hermano con el mismo haplotipo del HLA pueden ser rechazados por diferencias en los también conocidos como «locus de histocompatibilidad secundarios», otros grupos de genes polimorfos que probablemente difieren por azar (la única excepción a esta regla son, por supuesto, los gemelos idénticos). De hecho, las moléculas del HLA fueron descubiertas en el curso de los primeros intentos de trasplante de tejidos, porque las moléculas del HLA del injerto inducirán unas respuestas inmunitarias que al final

booksmedicos.org

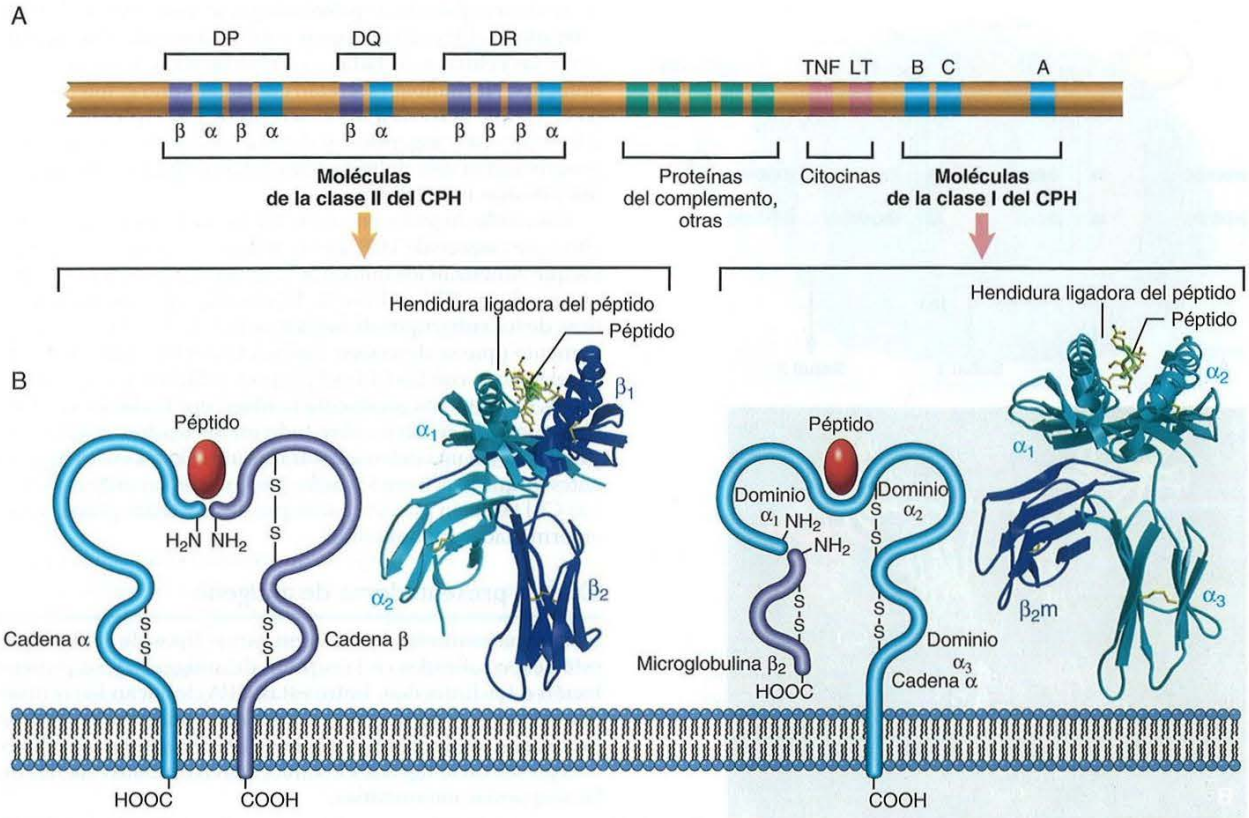


Figura 5.6 El complejo antígeno leucocítico humano (HLA) y la estructura de las moléculas de HLA. (A) Localización de los genes en el complejo HLA. Las localizaciones relativas, los tamaños y las distancias entre genes no están a escala. Los genes que codifican varias proteínas implicadas en el procesamiento del antígeno (el transportador TAP, componentes del proteosoma y HLA-DM) se localizan en la región de la clase II *(no se muestra)*. (B) Diagramas esquemáticos y estructuras cristalinas de las moléculas de las clases I y II del HLA. *(Las estructuras cristalinas son por cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California.)*

llevará a su destrucción (lo que se expondrá más adelante). Esta capacidad de las moléculas del CPH de desencadenar respuestas inmunitarias es la razón de que a estas moléculas se las llame a menudo *antígenos*.

La herencia de alelos particulares del CPH influye en las respuestas inmunitarias protectoras y dañinas. La capacidad de cualquier alelo dado del CPH de unirse a antígenos peptídicos generados a partir de un microorganismo patógeno particular determinará si los linfocitos T específicos de una persona pueden reconocer y montar una respuesta protectora frente al mismo. Por el contrario, si el antígeno es un polen de ambrosía y la respuesta es una reacción alérgica, la herencia de algunos genes del HLA puede predisponer a los sujetos a sufrir la fiebre del heno, el nombre coloquial de la alergia a la ambrosía.

Finalmente, muchas enfermedades autoinmunitarias se asocian a alelos particulares del HLA. Se volverán a comentar estas asociaciones cuando se aborde la autoinmunidad.

Linfocitos B

Los linfocitos B (derivados de la médula ósea) son las células que producen anticuerpos, los mediadores de la inmunidad humoral. Los linfocitos B componen hasta el 10-20% de la población de linfocitos periféricos circulantes. También están presentes en la médula ósea y en los folículos de los órganos linfoides periféricos (secundarios).

Los linfocitos B reconocen al antígeno por medio del anticuerpo de la clase inmunoglobulina M (IgM) unido a la membrana, expresado en la superficie junto con moléculas transmisoras de señales para formar el complejo del receptor del linfocito B (BCR) (fig. 5.7). Mientras que los linfocitos T reconocen solo péptidos asociados al CPH, los linfocitos B reconocen y responden a muchas más estructuras químicas, incluidas proteínas solubles o asociadas a células, lípidos, polisacáridos, ácidos nucleicos y sustancias químicas pequeñas, sin necesidad del CPH. Como con los TCR, cada anticuerpo tiene una secuencia de aminoácidos única. Esta diversidad de secuencia es una consecuencia del reordenamiento y ensamblaje de multitud de segmentos génicos de inmunoglobulina (Ig), un proceso que crea genes Ig funcionales. Los linfocitos B expresan varias moléculas invariables que son responsables de la transducción de señales y de la activación del linfocito B (v. fig. 5.7). Algunas son moléculas transmisoras de señales unidas al BCR; otro ejemplo es el CD21 (también conocido como *receptor para el complemento de tipo 2*, o CR2), que reconoce un producto de la escisión del complemento que con frecuencia se deposita en los microbios y promueve respuestas de linfocitos B frente a antígenos microbianos. Resulta interesante que el virus de Epstein-Barr, que es ubicuo, haya evolucionado hábilmente para usar el CD21 como receptor para unirse a los linfocitos B e infectarlos.

Tras su estimulación, los linfocitos B se diferencian en *células plasmáticas*, que secretan grandes cantidades de anticuerpos. Hay cinco clases, o isotipos, de inmunoglobulinas: la IgG, la IgM y la IgA constituyen más del 95% de los anticuerpos circulantes. La IgA es el principal isotipo en las secreciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

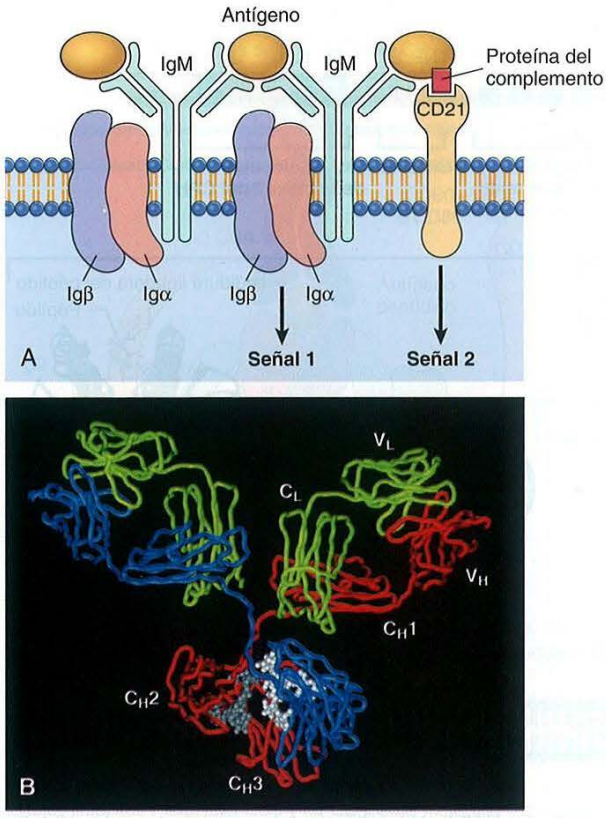


Figura 5.7 Estructura de los anticuerpos y del receptor del linfocito B para el antígeno. (A) El complejo del receptor del linfocito B para el antígeno está compuesto por la inmunoglobulina M (IgM; o IgD, *no se muestra*) de membrana, que reconoce antígenos, y las proteínas asociadas productoras de señales Igα e Igβ. El CD21 es un receptor para un componente del complemento que también promueve la activación del linfocito B. (B) Estructura cristalina de una molécula de IgG secretada, que muestra la disposición de las regiones variable (V) y constante (C) de las cadenas pesada (H) y ligera (L). *(Por cortesía del Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine, California.)*

mucosas; la IgE está en la circulación en concentraciones muy bajas y también se encuentra unida a las superficies de los mastocitos; y la IgD se expresa en las superficies de los linfocitos B, pero se secreta en cantidades muy bajas. Estos isotipos difieren en su capacidad para activar el complemento y reclutar células inflamatorias, y por ello desempeñan diferentes funciones en la defensa del huésped y en los estados patológicos.

Linfocitos citolíticos naturales y células linfoides innatas

Los linfocitos NK son linfocitos que surgen del mismo progenitor linfocítico común que da lugar a los linfocitos T y B. No obstante, **los linfocitos NK son células de la inmunidad innata, ya que actúan sin ninguna activación previa y no expresan receptores muy variables para los antígenos ni con una distribución clonal.** Por el contrario, los linfocitos NK tienen dos tipos de receptores: inhibidores y activadores. Los *receptores inhibidores* reconocen moléculas propias de la clase I del CPH, que se expresan en todas las células sanas, mientras que los *receptores activadores* reconocen moléculas que se expresan o aumentan en las células estresadas o infectadas. Normalmente dominan los efectos de los receptores inhibidores sobre los de los receptores activadores, lo que impide la activación espontánea de los linfocitos NK. Las infecciones (especialmente las víricas) y el estrés se asocian a una menor expresión de moléculas de la clase I del CPH y una mayor expresión de proteínas que se unen a los receptores activadores. El resultado neto es que los linfocitos NK se activan y las células infectadas o estresadas son eliminadas. Los linfocitos NK también secretan citocinas como el interferón γ (IFN-γ), que activan a los macrófagos para que destruyan a los microbios ingeridos, y de esta forma los linfocitos NK proporcionan una defensa temprana contra las infecciones microbianas intracelulares.

Las *células linfoides innatas (CLI)* son poblaciones de linfocitos que carecen de TCR, pero producen citocinas similares a las que sintetizan los linfocitos T. Se clasifican en tres grupos, que producen IFN-γ, IL-5 o IL-17, citocinas que son características de los subgrupos de linfocitos T_H1, T_H2 y T_H17, respectivamente (que se describen más adelante). Los linfocitos NK se relacionan con las CLI del grupo 1 debido a que producen IFN-γ, una citocina producida también por los linfocitos T_H1. Como las CLI residen sobre todo en los tejidos, se cree que proporcionan una defensa contra las infecciones en los tejidos, antes de que se activen los linfocitos T y puedan migrar a ellos. Las CLI también pueden participar de forma temprana en las enfermedades inflamatorias.

Células presentadoras de antígeno

El sistema inmunitario contiene varios tipos de células que están especializadas en la captura de antígenos y su presentación a los linfocitos. Entre estas CPA destacan las células dendríticas, las principales células que muestran antígenos proteicos a los linfocitos T vírgenes. Distintos tipos de células más presentan antígenos a los linfocitos en diversos estadios de las respuestas inmunitarias.

Células dendríticas

Las células dendríticas (CD) son las células presentadoras de antígeno más importantes para iniciar las respuestas de los linfocitos T frente a antígenos proteicos. Estas células tienen numerosas prolongaciones citoplásmicas finas que parecen dendritas, de las cuales deriva su nombre. Varias características de las CD son responsables de su papel clave en la captura y presentación del antígeno.

- Estas células se localizan en el lugar correcto para capturar antígenos: debajo de los epitelios, el lugar frecuente de entrada de los microbios y los antígenos extraños, y en los intersticios de todos los tejidos, donde pueden producirse antígenos. Las CD de la epidermis se denominan *células de Langerhans*.
- Las CD expresan muchos receptores para capturar y responder a los microbios (y otros antígenos), incluidos los TLR y los receptores lectina de tipo C.
- En respuesta a los microbios se reclutan CD hacia las zonas T de los órganos linfoides, donde están en una situación ideal para presentar antígenos a los linfocitos T.
- Las CD expresan grandes cantidades de CPH y otras moléculas necesarias para la presentación del antígeno y la activación de los linfocitos T.

Un subgrupo de CD se denomina *CD plasmocitoide* debido a su parecido a las células plasmáticas. Estas células están en la sangre y los órganos linfoides, y son las principales fuentes de la citocina antiviral interferón de tipo I, producida en respuesta a muchos virus.

Un segundo tipo de célula con morfología dendrítica está en los centros germinales de los folículos linfoides en el bazo y los ganglios linfáticos y se denomina *célula dendrítica folicular (CDF)*. Estas células son portadoras de receptores para el Fc de la IgG y de receptores para el C3b y pueden atrapar el

booksmedicos.org

Tabla 5.1 Distribución de los linfocitos en los tejidos*

Tejido	Número de linfocitos × 10^9
Ganglios linfáticos	190
Bazo	70
Médula ósea	50
Sangre	10
Piel	20
Intestinos	50
Hígado	10
Pulmones	30

*Número aproximado de linfocitos en diferentes tejidos en un adulto sano.

antígeno unido a anticuerpos o proteínas del complemento. Estas células muestran antígenos a los linfocitos B que están en los folículos linfoides y promueven las respuestas de anticuerpos, pero no participan en la captura de antígenos para mostrárselos a los linfocitos T.

Otras células presentadoras de antígeno

Los macrófagos (v. capítulo 3) ingieren microbios y otras partículas de antígenos y muestran péptidos para su reconocimiento por los linfocitos T. Estos linfocitos T activan a su vez a los macrófagos para que maten a los microbios, la reacción central de la inmunidad celular. Los linfocitos B presentan péptidos a los linfocitos T colaboradores y reciben señales que estimulan las respuestas de anticuerpos frente a antígenos proteicos, pasos cruciales en las respuestas inmunitarias humorales.

Tejidos linfoides

Los tejidos del sistema inmunitario consisten en *órganos linfoides generadores* (también llamados *primarios* o *centrales*), en los que los linfocitos T y B maduran y adquieren competencia para responder a los antígenos, y los *órganos linfoides periféricos* (o *secundarios*), en los que empiezan las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los microbios. Los principales órganos linfoides generadores son el timo, donde se desarrollan los linfocitos T, y la médula ósea, el lugar de producción de todas las células sanguíneas y donde maduran los linfocitos B. En las siguientes secciones se describirán los principales órganos periféricos.

Órganos linfoides periféricos

Los órganos linfoides periféricos se organizan para concentrar antígenos, CPA y linfocitos de una forma que se optimicen las interacciones entre estas células y el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas. La mayor parte de los linfocitos del cuerpo se localizan en estos órganos (tabla 5.1).

- Los *ganglios linfáticos* son grupos encapsulados y muy organizados de células linfoides y células inmunitarias innatas que se localizan a lo largo de los conductos linfáticos del organismo (fig. 5.8A). A medida que la linfa atraviesa los ganglios linfáticos, las CPA residentes pueden muestrear los antígenos que llegan al ganglio en la linfa derivada del líquido intersticial de los tejidos. Además, las CD transportan antígenos desde las superficies epiteliales cercanas y los tejidos migrando a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios. De esta forma, los antígenos (p. ej., de los microbios que entran a través del epitelio o colonizan los tejidos) se concentran en los ganglios linfáticos que drenan la zona.
- El *bazo* tiene una función importante en las respuestas inmunitarias a los antígenos transportados por la sangre. La sangre que entra en el bazo fluye a través de las redes

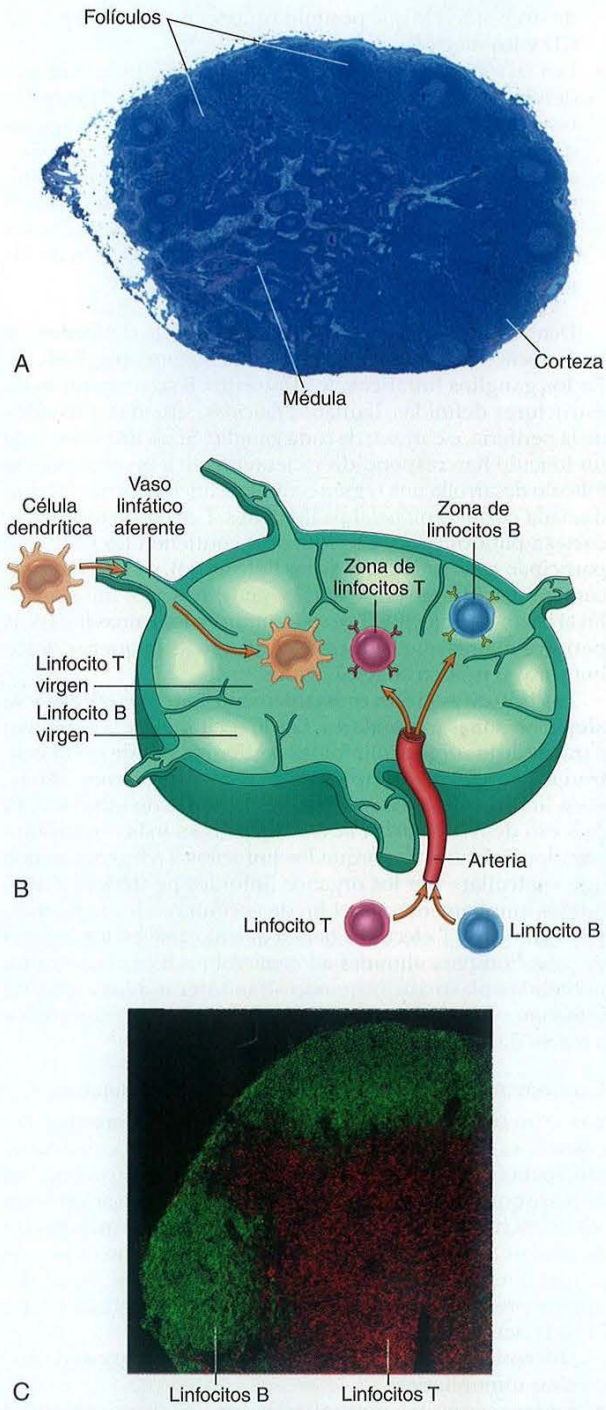


Figura 5.8 Morfología de un ganglio linfático. (A) El aspecto histológico de un ganglio linfático, con una corteza externa que contiene folículos y una médula interna. (B) Segregación de los linfocitos B y los linfocitos T en diferentes regiones del ganglio linfático ilustrada de forma esquemática. (C) Localización de los linfocitos B (*teñidos de verde*, usando la técnica de inmunofluorescencia) y de los linfocitos T *(teñidos de rojo)* en un ganglio linfático. *(Por cortesía de los Dres. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de sinusoides, lo que posibilita que sean atrapados por las CD y los macrófagos residentes.

- Los *sistemas linfoides cutáneo y mucoso* se localizan por debajo del epitelio de la piel y de los aparatos digestivo y respiratorio, respectivamente. Responden a los antígenos que entran a través de brechas creadas en el epitelio. Las amígdalas faríngeas y las placas de Peyer del intestino son dos tejidos linfoides asociados a mucosas con una definición anatómica precisa. El gran número de linfocitos presente en los órganos mucosos (solo por detrás de los ganglios linfáticos) refleja su enorme superficie.

Dentro de los órganos linfoides periféricos, los linfocitos T y los linfocitos B se secretan en diferentes regiones (fig. 5.8B, C). En los ganglios linfáticos, los linfocitos B se concentran en estructuras definidas, llamadas *folículos*, situadas alrededor de la periferia, o corteza, de cada ganglio. Si los linfocitos B de un folículo han respondido recientemente a un antígeno, el folículo desarrolla una región central de tinción menos intensa llamada *centro germinal*. Los linfocitos T se concentran en la corteza parafolicular. Los folículos contienen las CDF que participan en la activación de los linfocitos B, y la paracorteza contiene las CD que presentan los antígenos a los linfocitos T. En el bazo, los linfocitos T se concentran en las vainas linfáticas periarteriolares que rodean a las arteriolas pequeñas, y los linfocitos B residen en los folículos.

Los linfocitos viajan constantemente entre los tejidos y se alojan en zonas particulares. Los linfocitos vírgenes circulan a través de los órganos linfoides periféricos donde se concentran los antígenos y empiezan las respuestas inmunitarias, y los linfocitos efectores migran a las zonas de infección. El proceso de *recirculación de los linfocitos* es más importante para los linfocitos T, porque los linfocitos T vírgenes tienen que «patrullar» por los órganos linfoides periféricos distribuidos ampliamente con el fin de encontrar a los antígenos, y los linfocitos T efectores tienen que alojarse en los lugares de infección para eliminar a los microbios. Por el contrario, las células plasmáticas no necesitan migrar a las zonas de infección porque secretan anticuerpos que son transportados a través de la sangre y la linfa a tejidos distantes.

Citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario

Las citocinas son proteínas secretadas que median las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Las citocinas cuyas moléculas se han definido se denominan *interleucinas*, un nombre que implica que participan en la comunicación entre los leucocitos. La mayoría de las citocinas tienen un espectro amplio de efectos, y algunas las producen varios tipos de células diferentes. La mayoría de ellas actúan sobre las células que las produce o sobre células vecinas, pero algunas (como la IL-1) tienen efectos sistémicos.

Diferentes citocinas contribuyen a tipos específicos de respuestas inmunitarias.

- En las respuestas inmunitarias innatas, las citocinas se producen con rapidez después del encuentro con microbios y otros estímulos, y actúan induciendo la inflamación e inhibiendo la replicación vírica. Estas citocinas son el TNF, la IL-1, la IL-12, los IFN de tipo I, el IFN-γ y las quimiocinas (v. capítulo 3). Sus principales fuentes son los macrófagos, las CD, las CLI y los linfocitos NK, pero también pueden producirlas las células endoteliales y epiteliales.
- En las respuestas inmunitarias adaptativas, las citocinas las producen principalmente los linfocitos T CD4+ activados por el antígeno y otras señales, y actúan promoviendo la proliferación y diferenciación del linfocito y activando a células efectoras. Las principales de este grupo son la IL-2, la IL-4, la IL-5, la IL-17 y el IFN-γ; sus funciones en las respuestas inmunitarias se describirán más adelante. Algunas citocinas sirven sobre todo para limitar y terminar las respuestas inmunitarias; entre ellas están el TGF-β y la IL-10.
- Algunas citocinas estimulan la hematopoyesis y se denominan *factores estimulantes de colonias* porque estimulan la formación de colonias de células sanguíneas a partir de progenitores de la médula ósea (v. capítulo 12). Sus funciones son incrementar el número de leucocitos durante las respuestas inmunitarias e inflamatorias y reemplazar los leucocitos consumidos durante dichas respuestas. Las producen las células estromales medulares, los linfocitos T, los macrófagos y otras células. Son ejemplos de ellas el GM-CSF y la IL-7.

El conocimiento obtenido sobre las citocinas tiene numerosas aplicaciones terapéuticas prácticas. La inhibición de la producción o las acciones de las citocinas puede controlar los efectos perjudiciales de la inflamación y de las reacciones inmunitarias lesivas para los tejidos. Los pacientes con artritis reumatoide muestran a menudo respuestas llamativas a los antagonistas del TNF, un ejemplo elegante de tratamiento diseñado de una forma racional y que se dirige contra moléculas específicas. Ahora se han aprobado muchos otros antagonistas de las citocinas para el tratamiento de varios trastornos inflamatorios. Por el contrario, se pueden administrar citocinas para potenciar reacciones que normalmente dependen de estas proteínas, como la hematopoyesis y la defensa frente a algunos virus.

PERSPECTIVA GENERAL DE LA ACTIVACIÓN LINFOCÍTICA Y DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

Las respuestas inmunitarias adaptativas se producen en pasos, y consisten en el reconocimiento del antígeno; la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos específicos en linfocitos efectores y memoria; la eliminación del antígeno, y la desaparición de la respuesta, de forma que solo sobreviven los linfocitos de memoria. A continuación se resumen los principales acontecimientos de cada paso; estos principios generales se aplican a las respuestas protectoras frente a los microbios así como a las respuestas patológicas que dañan al huésped.

Captura y muestra de los antígenos

Los microbios y otros antígenos extraños pueden entrar en el cuerpo prácticamente por cualquier sitio, y es obviamente imposible que linfocitos de todas las especificidades patrullen por todas las posibles entradas del antígeno. Para superar este problema, los microbios y sus antígenos proteicos presentes en los epitelios y otros tejidos son capturados por células dendríticas residentes, que después llevan su carga antigénica a los ganglios linfáticos de drenaje a través de los cuales recirculan constantemente los linfocitos T (fig. 5.9). Aquí los antígenos son procesados y mostrados formando complejos con las moléculas del CPH situadas en la superficie celular, donde los antígenos son reconocidos por los linfocitos T. De forma análoga, los antígenos solubles son capturados y concentrados en los folículos en los ganglios linfáticos y el bazo, donde pueden ser reconocidos por linfocitos B a través de sus receptores para el antígeno.

Al mismo tiempo que los antígenos microbianos son reconocidos por los linfocitos T y los linfocitos B, el microbio

booksmedicos.org

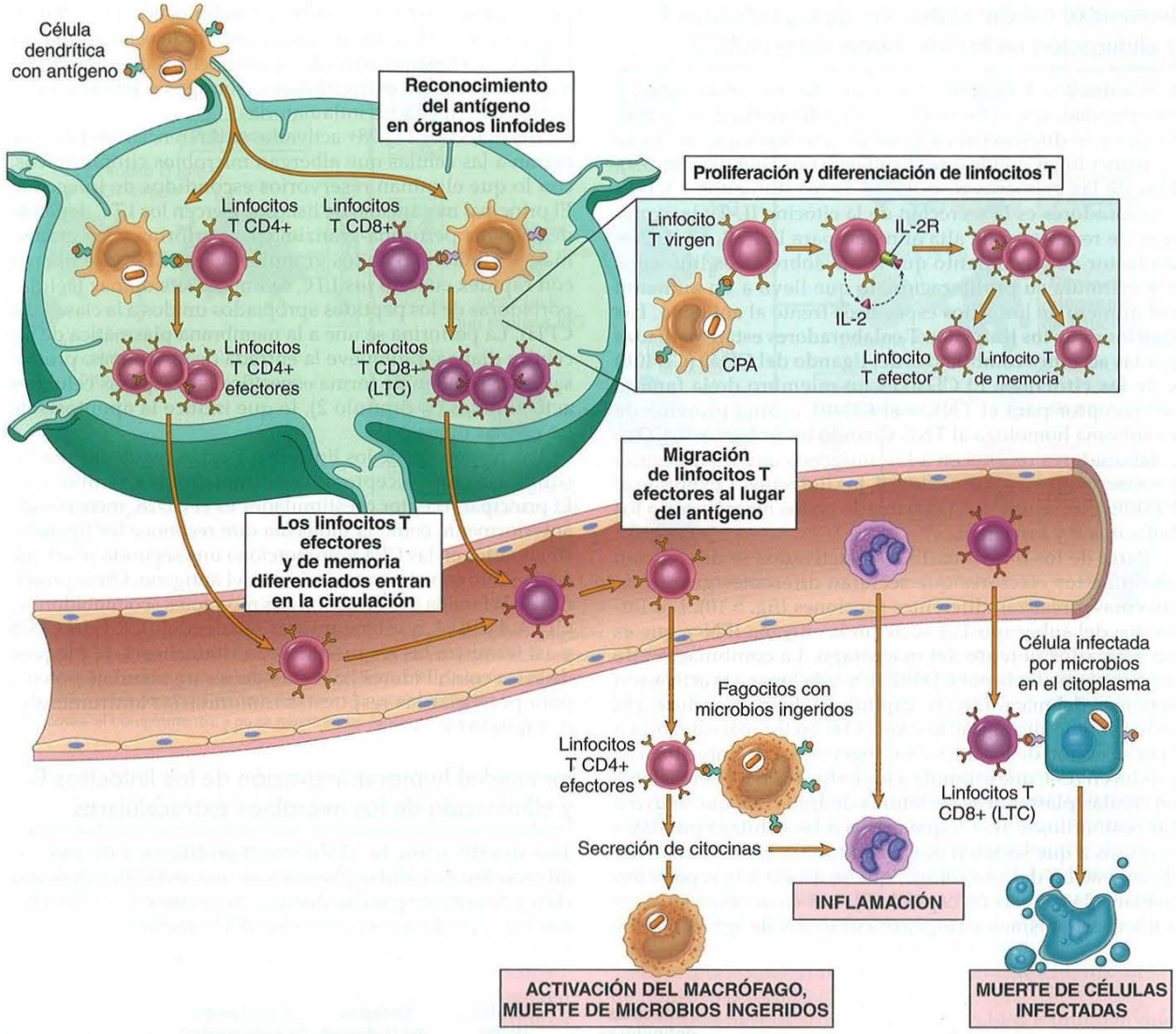


Figura 5.9 Inmunidad celular. Las células dendríticas (CD) capturan antígenos microbianos de los epitelios y los tejidos y transportan los antígenos a los ganglios linfáticos. Durante este proceso, las CD maduran y expresan concentraciones altas de moléculas del CPH y coestimuladores. Los linfocitos T vírgenes reconocen antígenos peptídicos asociados al CPH mostrados por las CD. Los linfocitos T son activados para proliferar y diferenciarse en linfocitos efectores y de memoria, que migran a las zonas de infección y sirven a varias funciones en la inmunidad celular. Los linfocitos T CD4+ efectores del subgrupo T_H1 reconocen a los antígenos de los microbios ingeridos por los fagocitos y activan a los fagocitos para que maten a los microbios; otros subgrupos de células efectoras potencian el reclutamiento de los leucocitos y estimulan diferentes tipos de respuestas inmunitarias. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos (LTC) matan a las células infectadas que albergan microbios en el citoplasma. Algunos linfocitos T activados continúan en los órganos linfoides y ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos, y algunos linfocitos T se diferencian en linfocitos de memoria de vida larga *(no se muestra)*. *CPA*, célula presentadora de antígeno.

activa a células inmunitarias innatas que expresan receptores de reconocimiento del patrón. En el caso de la inmunización con un antígeno proteico, como una vacuna, se administra junto con el antígeno un simulador microbiano llamado *adyuvante* que estimula las respuestas inmunitarias innatas. Durante la respuesta innata, el microbio o el adyuvante activan a la CPA para que exprese moléculas llamadas *coestimuladores* y secrete citocinas que estimulen la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T. Los principales coestimuladores de los linfocitos T son las proteínas B7 (CD80 y CD86), que se expresan en las CPA y son reconocidas por el receptor CD28 situado en los linfocitos T vírgenes. El antígeno («señal 1») y las moléculas coestimuladoras producidas durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios («señal 2») actúan en colaboración para activar a los linfocitos específicos frente al antígeno. La necesidad de la señal 2 inducida por el microbio asegura que la respuesta inmunitaria adaptativa sea inducida por microbios y no por sustancias inocuas. En las respuestas inmunitarias frente a los tumores y los trasplantes, la «señal 2» pueden proporcionarla sustancias liberadas por células necrosadas (los patrones moleculares asociados a la lesión mencionados anteriormente).

Las reacciones y las funciones de los linfocitos T y de los linfocitos B difieren de forma importante y es mejor considerarlas por separado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de los microbios intracelulares

Los linfocitos T vírgenes son activados por el antígeno y coestimuladores en los órganos linfoides periféricos, y proliferan y se diferencian en linfocitos efectores que migran a cualquier lugar donde esté el antígeno (microbio) (v. fig. 5.9). Una de las primeras respuestas de los linfocitos T CD4+ colaboradores es la secreción de la citocina IL-2 y la expresión de receptores de alta afinidad para la IL-2. La IL-2 es un factor de crecimiento que actúa sobre estos linfocitos T y estimula su proliferación, lo que lleva a un aumento del número de linfocitos específicos frente al antígeno. **Las funciones de los linfocitos T colaboradores están mediadas por las acciones combinadas del ligando del CD40 (CD40L) y de las citocinas.** El CD40 es un miembro de la familia del receptor para el TNF, y el CD40L es una proteína de membrana homóloga al TNF. Cuando los linfocitos T CD4+ colaboradores reconocen a los antígenos que les muestran los macrófagos o los linfocitos B, los linfocitos T expresan el CD40L, que se une al CD40 situado en los macrófagos o los linfocitos B y los activa.

Parte de los linfocitos T CD4+ activados se diferencian en linfocitos efectores que secretan diferentes grupos de citocinas y realizan diferentes funciones (fig. 5.10). Los linfocitos del subgrupo T_H1 secretan la citocina IFN-γ, que es un activador potente del macrófago. La combinación de activación mediada por CD40 e IFN-γ da lugar a la activación «clásica» del macrófago (v. capítulo 3), lo que conduce a la inducción de sustancias microbicidas en los macrófagos y a la destrucción de los microbios ingeridos. Los linfocitos T_H2 producen IL-4, que estimula a los linfocitos B a diferenciarse en células plasmáticas secretoras de IgE; IL-5, que activa a los eosinófilos; e IL-13, que activa a las células epiteliales mucosas a que secreten moco e induce la vía «alternativa» de activación del macrófago, que se asocia a la reparación tisular y la fibrosis (v. capítulo 3). Los eosinófilos se unen a microorganismos patógenos cubiertos de IgE como los parásitos helmintos y los matan. Los linfocitos T_H17, llamados así porque la citocina característica de estas células es la IL-17, reclutan neutrófilos y monocitos, que destruyen algunas bacterias extracelulares y hongos y participan en ciertas enfermedades inflamatorias.

Los linfocitos T CD8+ activados se diferencian en LTC que matan a las células que albergan microbios citoplásmicos, con lo que eliminan reservorios escondidos de infección. El principal mecanismo de lisis que ejercen los LTC depende del sistema perforina-granzima. La perforina y las granzimas se almacenan en los gránulos de los LTC y se liberan con rapidez cuando los LTC se unen a sus dianas (células portadoras de los péptidos apropiados unidos a la clase I del CPH). La perforina se une a la membrana plasmática de las células diana y promueve la entrada de granzimas, proteasas que escinden de forma específica las caspasas celulares activándolas (v. capítulo 2), lo que induce la apoptosis de las células diana.

Las respuestas de los linfocitos T están reguladas por un equilibrio entre receptores coestimuladores e inhibidores. El principal receptor coestimulador es el CD28, mencionado anteriormente como la molécula que reconoce los ligandos B7 situados en las CPA y proporciona una segunda señal que actúa junto con el reconocimiento del antígeno. Otras proteínas de la familia del CD28 son dos receptores «coinhibidores», CTLA-4 y PD-1, que bloquean las señales del TCR y del CD28 y así terminan las respuestas de los linfocitos T. El bloqueo de estos coinhibidores ha resultado ser un abordaje potente para potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales (v. capítulo 6).

Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de los microbios extracelulares

Tras su activación, los linfocitos B proliferan y después se diferencian en células plasmáticas que secretan diferentes clases de anticuerpos con distintas funciones (fig. 5.11). Hay dos vías principales de activación del linfocito B.

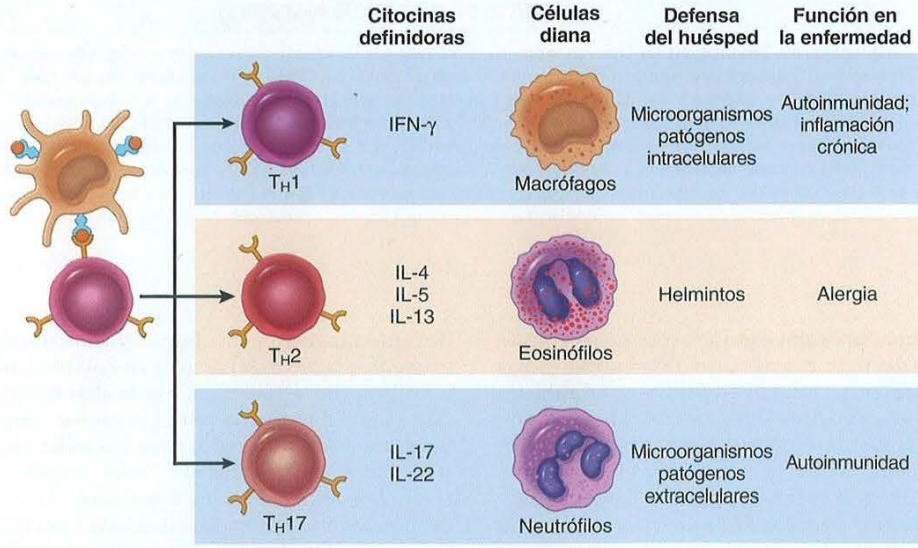


Figura 5.10 Subgrupos de linfocitos T colaboradores (T_H). En respuesta a los estímulos (sobre todo citocinas) presentes en el momento del reconocimiento del antígeno, los linfocitos T CD4+ vírgenes pueden diferenciarse en poblaciones de células efectoras que producen distintos grupos de citocinas que actúan sobre diferentes células (indicadas como células diana) y median diferentes funciones. Se resumen las funciones de estos subgrupos en la defensa del huésped y las enfermedades inmunitarias. Estas poblaciones pueden convertirse las unas en las otras. Algunos linfocitos T activados producen múltiples citocinas y no se encuadran en un subgrupo definido.

booksmedicos.org

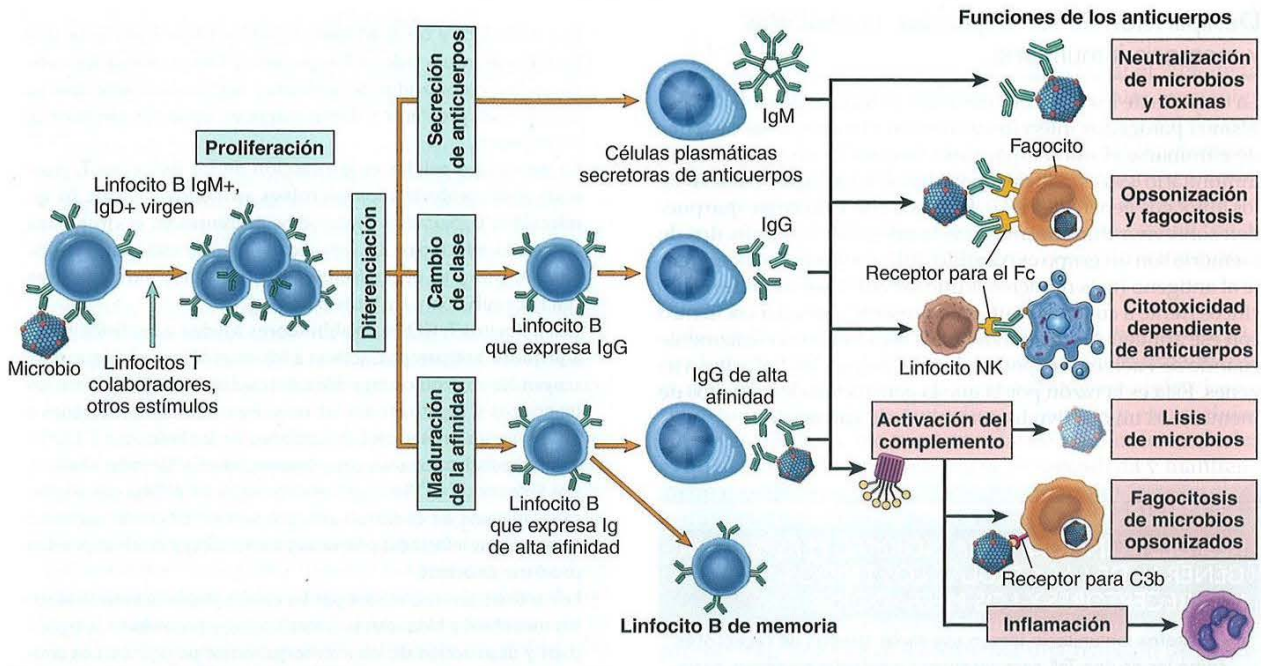


Figura 5.11 Inmunidad humoral. Los linfocitos B vírgenes reconocen antígenos, y, bajo la influencia de los linfocitos Th y otros estímulos *(no se muestra)*, los linfocitos B se activan y proliferan y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Algunos de los linfocitos B activados sufren un cambio de clase de cadena pesada y una maduración de la afinidad, y algunos se convierten en linfocitos de memoria de larga duración. Los anticuerpos de diferentes clases de cadena pesada (isotipos) realizan diferentes funciones efectoras *(se muestra en el lado derecho)*. Obsérvese que los anticuerpos mostrados son IgG; estos y la IgM activan el complemento; y *no se muestran* las funciones especializadas de la IgA (inmunidad mucosa) y de la IgE (activación del mastocito y del eosinófilo).

- *Independiente del linfocito T.* Muchos antígenos polisacáridos y lipídicos tienen múltiples determinantes antigénicos idénticos (epítopos) que pueden unirse simultáneamente y entrecruzar varias moléculas de anticuerpos en cada linfocito B e iniciar el proceso de activación del linfocito B.
- *Dependiente del linfocito T.* Los antígenos proteicos globulares típicos no pueden unirse a múltiples receptores para el antígeno, y la respuesta completa de los linfocitos B frente a los antígenos proteicos requiere la ayuda de los linfocitos T CD4+. Los linfocitos B también actúan como CPA: ingieren antígenos proteicos, los degradan y muestran péptidos unidos a moléculas de la clase II del CPH para su reconocimiento por los linfocitos T colaboradores. Los linfocitos T colaboradores expresan CD40L y secretan citocinas, que actúan en colaboración para activar a los linfocitos B.

Parte de la población celular generada a partir de clones de linfocitos B expandidos se diferencia en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Cada célula plasmática secreta anticuerpos con la misma especificidad que la de los anticuerpos de la superficie celular (receptores para el antígeno del linfocito B) que primero reconocieron al antígeno. Los polisacáridos y los lípidos estimulan la secreción sobre todo de anticuerpos IgM. Los antígenos proteicos, en virtud de las acciones del linfocito T colaborador mediadas por el CD40L y las citocinas, inducen la producción de anticuerpos de diferentes clases (IgG, IgA, IgE). **La producción de anticuerpos con funciones diferentes, todos con la misma especificidad, depende del *cambio de clase (isotipo) de cadena pesada*, que aumenta el rango de funciones que realizan los anticuerpos.** Parte de las funciones específicas de cada isotipo de anticuerpos comprende la opsonización y transferencia transplacentaria de IgG, la secreción de IgA a las luces mucosas y la unión de la IgE a los mastocitos. Los linfocitos T colaboradores también estimulan la producción de anticuerpos con mayor afinidad por el antígeno. Este proceso, llamado *maduración de la afinidad,* mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral. Algunos linfocitos B activados migran a los folículos y forman centros germinales, que son los principales lugares de cambio de isotipo y maduración de la afinidad. Los linfocitos T colaboradores que estimulan estos procesos en los linfocitos B también migran a los centros germinales y residen en ellos y se llaman *linfocitos T colaboradores foliculares (Tfh).*

La respuesta inmunitaria humoral combate a los microbios de numerosas formas (v. fig. 5.11).

- Los anticuerpos se unen a los microbios e impiden que infecten a las células, por lo que los neutralizan.
- Los anticuerpos IgG cubren (opsonizan) a los microbios y les dirigen hacia la fagocitosis, dado que los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para las colas Fc de las moléculas de IgG.
- La IgG y la IgM activan el sistema del complemento por la vía clásica, y los productos del complemento promueven la fagocitosis y destrucción de los microbios.
- La IgA se secreta en los tejidos mucosos y neutraliza a los microbios en las luces de los sistemas respiratorio y digestivo (y otros tejidos mucosos).
- La IgG se transporta activamente a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que el sistema inmunitario madura. Es una forma de *inmunidad pasiva.*
- La IgE cubre a los parásitos helmintos y actúa con los mastocitos y los eosinófilos para matarlos.

Los anticuerpos IgG circulantes tienen semividas de unas 3 semanas, lo que es mucho más que las semividas de la mayoría de las proteínas sanguíneas, como consecuencia de mecanismos especiales para reciclar la IgG y reducir su catabolismo. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos migran hacia la médula ósea y viven durante años, donde continúan produciendo bajas cantidades de anticuerpos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Desaparición de las respuestas inmunitarias y memoria inmunitaria

La mayoría de los linfocitos efectores inducidos por microorganismos patógenos infecciosos mueren por apoptosis después de eliminarse el microorganismo, lo que devuelve al sistema inmunitario a su estado de reposo basal. La activación inicial de los linfocitos genera *linfocitos de memoria* de vida larga, que pueden sobrevivir durante años tras la infección. Los linfocitos de memoria son un grupo expandido de linfocitos específicos frente al antígeno (más numerosos que los linfocitos vírgenes específicos frente a cualquier antígeno presente antes del encuentro con ese antígeno), y responden más rápido y más eficazmente cuando se vuelven a exponer al antígeno que los linfocitos vírgenes. Esta es la razón por la que la generación de linfocitos de memoria es un objetivo importante de la vacunación.

RESUMEN

RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL: PERSPECTIVA GENERAL DE LAS CÉLULAS, LOS TEJIDOS, LOS RECEPTORES Y LOS MEDIADORES

- El sistema inmunitario innato usa varias familias de receptores, como los de tipo *Toll*, para reconocer moléculas presentes en varios tipos de microbios y producidos por las células dañadas.
- Los linfocitos son los mediadores de la inmunidad adaptativa y las únicas células que producen receptores específicos y diversos para los antígenos.
- Los linfocitos T (derivados del timo) expresan receptores para el antígeno llamados *receptores del linfocito T (TCR)* que reconocen fragmentos peptídicos de antígenos proteicos que muestran moléculas del CPH situadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno.
- Los linfocitos B (derivados de la médula ósea) expresan anticuerpos unidos a la membrana que reconocen una amplia variedad de antígenos. Los linfocitos B se activan para convertirse en células plasmáticas, que secretan anticuerpos.
- Los linfocitos citolíticos naturales (NK) matan a las células que están infectadas por algunos microbios, o que están estresadas y dañadas sin posibilidades de reparación. Los linfocitos NK expresan receptores inhibidores que reconocen moléculas del CPH que se expresan normalmente en las células sanas, y por ello se impide que maten células normales.
- Las células presentadoras de antígeno (CPA) capturan microbios y otros antígenos, los transportan a los órganos linfoides y los muestran para ser reconocidos por los linfocitos. Las CPA más eficientes son las CD, presentes en los epitelios y la mayoría de los tejidos.
- Las células del sistema inmunitario se organizan en tejidos, algunos de los cuales son zonas de producción de linfocitos maduros (los órganos linfoides generadores, la médula ósea y el timo) y otros son los lugares de respuestas inmunitarias (los órganos linfoides periféricos, incluidos los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides mucosos).
- La reacción inicial a los microbios está mediada por el sistema inmunitario innato, que está dispuesto a responder a los microbios. Los componentes del sistema inmunitario innato son las barreras epiteliales, los fagocitos, los linfocitos NK y las proteínas plasmáticas, por ejemplo, del sistema del complemento. Las reacciones inmunitarias innatas se manifiestan a menudo en forma de inflamación. La inmunidad innata, al contrario que la inmunidad adaptativa, no muestra una especificidad fina por el antígeno ni memoria.
- Las reacciones de defensa de la inmunidad adaptativa evolucionan lentamente, pero son más potentes y especializadas.
- Los microbios y otros antígenos extraños son capturados por las CD y transportados a los ganglios linfáticos, donde los antígenos son reconocidos por linfocitos vírgenes. Los linfocitos se activan para proliferar y diferenciarse en linfocitos efectores y de memoria.
- La inmunidad celular es la reacción de los linfocitos T, diseñada para combatir a los microbios asociados a células (p. ej., microbios fagocitados y microbios presentes en el citoplasma de células infectadas). La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos y es eficaz frente a los microbios extracelulares (en la circulación y las luces mucosas).
- Los linfocitos T CD4+ colaboradores ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos, activan a los macrófagos para que destruyan los microbios ingeridos, estimulan el reclutamiento de leucocitos y regulan todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteicos. Las funciones de los linfocitos T CD4+ están mediadas por unas proteínas secretadas llamadas *citocinas*.
- Los linfocitos T CD8+ citotóxicos matan a las células que expresan antígenos en el citoplasma que son vistos como extraños (p. ej., células infectadas por virus y tumorales) y también pueden producir citocinas.
- Los anticuerpos secretados por las células plasmáticas neutralizan los microbios y bloquean su infecciosidad, y promueven la fagocitosis y destrucción de los microorganismos patógenos. Los anticuerpos también confieren inmunidad pasiva a los recién nacidos.

El breve repaso de la inmunología básica presentado aquí proporciona la base para considerar las enfermedades del sistema inmunitario. Primero expondremos las reacciones inmunitarias que causan daño, llamadas *reacciones de hipersensibilidad*, y después los trastornos causados por un fallo en la tolerancia frente a antígenos propios, llamados *trastornos autoinmunitarios*, y el rechazo de los trasplantes. A esto le seguirán las enfermedades causadas por un fallo del sistema inmunitario, las llamadas *enfermedades por inmunodeficiencia*. Al final se comenta la amiloidosis, un trastorno que se asocia a menudo a enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

HIPERSENSIBILIDAD: LESIÓN TISULAR MEDIADA POR MECANISMOS INMUNITARIOS

Las respuestas inmunitarias que son normalmente protectoras también pueden dañar a los tejidos. Las reacciones inmunitarias lesivas se agrupan bajo *hipersensibilidad*, y las enfermedades resultantes se denominan *enfermedades por hipersensibilidad*. Este término se originó a partir de la idea de que las personas que montan respuestas inmunitarias contra un antígeno están sensibilizadas frente al mismo, de modo que las reacciones patológicas o excesivas constituyen manifestaciones de un estado hipersensible. Normalmente, un sistema exquisito de comprobaciones y equilibrios optimiza la erradicación de los microorganismos infecciosos sin una lesión importante de los tejidos del huésped. Sin embargo, las respuestas inmunitarias pueden estar inadecuadamente controladas o dirigidas contra antígenos normalmente inocuos o dirigidas de un modo inapropiado contra tejidos del huésped, y, en tales situaciones, la respuesta normalmente beneficiosa es causa de enfermedad. En esta sección describiremos las causas y los mecanismos generales de las enfermedades por hipersensibilidad y después expondremos situaciones específicas en las que la respuesta inmunitaria es responsable de la enfermedad.

booksmedicos.org

Causas de las reacciones de hipersensibilidad

Las respuestas inmunitarias patológicas pueden dirigirse frente a diferentes tipos de antígenos y pueden ser el resultado de varias anomalías subyacentes.

- *Autoinmunidad: reacciones contra antígenos propios.* Normalmente, el sistema inmunitario no reacciona contra los antígenos propios. Este fenómeno se llama *autotolerancia* e implica que el cuerpo «tolere» sus propios antígenos. En ocasiones, esta autotolerancia falla, lo que da lugar a reacciones contra las células y los tejidos propios. En conjunto, tales reacciones constituyen la *autoinmunidad*, y las enfermedades causadas por la autoinmunidad se denominan *enfermedades autoinmunitarias*. Volveremos a los mecanismos de la autotolerancia y la autoinmunidad más tarde en este capítulo.
- *Reacciones contra los microbios.* Hay muchos tipos de reacciones contra los antígenos microbianos que pueden causar enfermedad. En algunos casos, la reacción parece excesiva o el antígeno microbiano es inusualmente persistente. Si se producen anticuerpos contra tales antígenos, los anticuerpos pueden unirse a los antígenos microbianos y producir inmunocomplejos, que se depositan en los tejidos y desencadenan la inflamación; este es el mecanismo subyacente de la glomerulonefritis postestreptocócica (v. capítulo 14). Las respuestas de los linfocitos T contra los microbios persistentes pueden dar lugar a una inflamación acentuada, a veces con la formación de granulomas (v. capítulo 3); esta es la causa de la lesión tisular que se produce en la tuberculosis y en otras infecciones. Algunas veces, los anticuerpos o los linfocitos T que reaccionan con un microbio reaccionan de forma cruzada con un tejido del huésped; se cree que tal reactividad cruzada es la base de la cardiopatía reumática (v. capítulo 11). En algunos casos, la respuesta inmunitaria causante de la enfermedad puede ser completamente normal, pero, en el proceso de erradicación de la infección, los tejidos del huésped resultan dañados. En la hepatitis vírica, el virus que infecta a los hepatocitos no es citopático, pero es reconocido como extraño por el sistema inmunitario. Los linfocitos T citotóxicos intentan eliminar las células infectadas, y esta respuesta inmunitaria normal daña a los hepatocitos.
- *Reacciones contra antígenos ambientales.* Casi el 20% de la población es alérgica a sustancias ambientales frecuentes (p. ej., pólenes, epitelios de animales y ácaros del polvo), así como a algunos iones metálicos y medicamentos. Tales sujetos tienen una predisposición génica a realizar respuestas inmunitarias inusuales a antígenos no infecciosos habitualmente inocuos a los cuales todas las personas están expuestas pero contra los cuales solo algunos reaccionan.

En todos estos trastornos, la lesión tisular está provocada por los mismos mecanismos que intervienen normalmente para eliminar a los microorganismos patógenos infecciosos, sobre todo, anticuerpos, linfocitos T efectores y otras células efectoras. El problema fundamental en estas enfermedades es que la respuesta inmunitaria se desencadena y mantiene de un modo inapropiado. Como los estímulos frente a estas respuestas inmunitarias anómalas son difíciles o imposibles de eliminar (p. ej., antígenos propios, microbios persistentes o antígenos ambientales) y el sistema inmunitario tiene muchos circuitos de retroalimentación intrínsecos positivos (que promueven normalmente una inmunidad protectora), una vez que comienza una reacción de hipersensibilidad, es difícil controlarla o terminarla. Por lo tanto, estas enfermedades tienden a ser crónicas y debilitantes, y constituyen desafíos terapéuticos. Dado que la inflamación es un componente importante de estos trastornos, a veces se les agrupa bajo el término *enfermedades inflamatorias inmunitarias*.

Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad pueden subdividirse en cuatro tipos en función del mecanismo inmunitario principal responsable de la lesión; tres son variaciones de la lesión mediadas por anticuerpos y la cuarta está mediada por linfocitos T (tabla 5.2). La razón de esta clasificación es que el mecanismo de la lesión inmunitaria es a menudo

Tabla 5.2 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

Tipo	Mecanismos inmunitarios	Lesiones histopatológicas	Trastornos prototípicos
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Producción de anticuerpos IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros mediadores de los mastocitos; reclutamiento posterior de células inflamatorias	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación	Anafilaxia; alergias; asma bronquial (formas atópicas)
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)	Producción de IgG, IgM → se une al antígeno situado en la célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de célula diana por complemento activado o receptores para Fc; reclutamiento de leucocitos	Fagocitosis y lisis de células; inflamación; en algunas enfermedades, alteraciones funcionales sin lesión celular ni tisular	Anemia hemolítica autoinmunitaria; síndrome de Goodpasture
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo → activación del complemento → reclutamiento de leucocitos por productos del complemento y receptores para el Fc → liberación de enzimas y otras moléculas tóxicas	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide)	Lupus eritematoso sistémico; algunas formas de glomerulonefritis; enfermedad del suero; reacción de Arthus
Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Linfocitos T activados → 1) liberación de citocinas, inflamación y activación del macrófago; 2) citotoxicidad mediada por el linfocito T	Infiltrados celulares perivasculares; edema; formación de granuloma; destrucción celular	Dermatitis de contacto; esclerosis múltiple; diabetes de tipo 1; tuberculosis

Ig, inmunoglobulina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un buen factor predictivo de las manifestaciones clínicas y puede ayudar a guiar el tratamiento. Sin embargo, esta clasificación de las enfermedades inmunitarias no es perfecta, porque pueden coexistir varias reacciones inmunitarias en una sola enfermedad.

Los principales tipos de reacciones de hipersensibilidad son los siguientes:

- En la *hipersensibilidad inmediata (tipo I)*, llamada a menudo *alergia*, la lesión se debe a los linfocitos T_H2, los anticuerpos IgE y los mastocitos y otros leucocitos. Los mastocitos liberan mediadores que actúan sobre los vasos sanguíneos y el músculo liso así como citocinas que reclutan células inflamatorias y las activan.
- Los *trastornos mediados por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)* se deben a anticuerpos IgG e IgM secretados que se unen a antígenos fijados en la superficie celular o tisular. Los anticuerpos dañan las células al promover su fagocitosis o lisis y dañan los tejidos mediante la inducción de inflamación. Los anticuerpos también pueden interferir en las funciones celulares y causar enfermedad sin daño celular ni tisular.
- En los *trastornos mediados por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III)*, los anticuerpos IgG e IgM se unen a los antígenos, habitualmente en la circulación, y forman complejos antígeno-anticuerpo que se depositan en los lechos vasculares e inducen inflamación. Los leucocitos que se reclutan (neutrófilos y monocitos) producen daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosómicas y la generación de radicales libres tóxicos.
- Los *trastornos por hipersensibilidad mediados por linfocitos T (tipo IV)* se deben sobre todo a respuestas inmunitarias en las que linfocitos T de los subgrupos T_H1 y T_H17 producen citocinas que inducen inflamación y activan neutrófilos y macrófagos, que son responsables de la lesión tisular. Los LTC CD8+ también pueden contribuir a la lesión matando directamente células del huésped.

Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

La hipersensibilidad inmediata es una reacción tisular que ocurre rápidamente (habitualmente en minutos) tras la interacción del antígeno con anticuerpos IgE unidos a la superficie de los mastocitos. La reacción comienza con la entrada de un antígeno, que se llama *alérgeno* porque desencadena la alergia. Muchos alérgenos son sustancias ambientales frente a las que ciertos sujetos están predispuestos a sufrir reacciones alérgicas. Los linfocitos T_H2 y la IgE son responsables de las manifestaciones clínicas y patológicas de la reacción. La hipersensibilidad inmediata puede producirse como una reacción local que es simplemente molesta (p. ej., rinitis estacional, fiebre del heno), muy debilitante (asma) o incluso mortal (anafilaxia).

Secuencia de acontecimientos en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad siguen una secuencia estereotípica de respuestas celulares (fig. 5.12):

- *Activación de linfocitos T_H2 y producción de anticuerpos IgE.* Los alérgenos pueden introducirse por inhalación, ingestión o inyección. Las variables que probablemente contribuyan a las fuertes respuestas T_H2 a los alérgenos son la vía de entrada, la dosis y la cronicidad de la exposición al antígeno y el trasfondo génico del huésped. No está claro si las sustancias alergénicas tienen además propiedades estructurales o químicas especiales que les aporten la capacidad de desencadenar respuestas T_H2. La hipersensibilidad inmediata es la reacción prototípica mediada por linfocitos T_H2. Los linfocitos T_H2 se ven inducidos a secretar varias citocinas, como IL-4, IL-5 e IL-13, que son responsables de casi todas las reacciones de la hipersensibilidad inmediata. La IL-4 estimula a los linfocitos B específicos frente al alérgeno a sufrir un cambio de cadena pesada

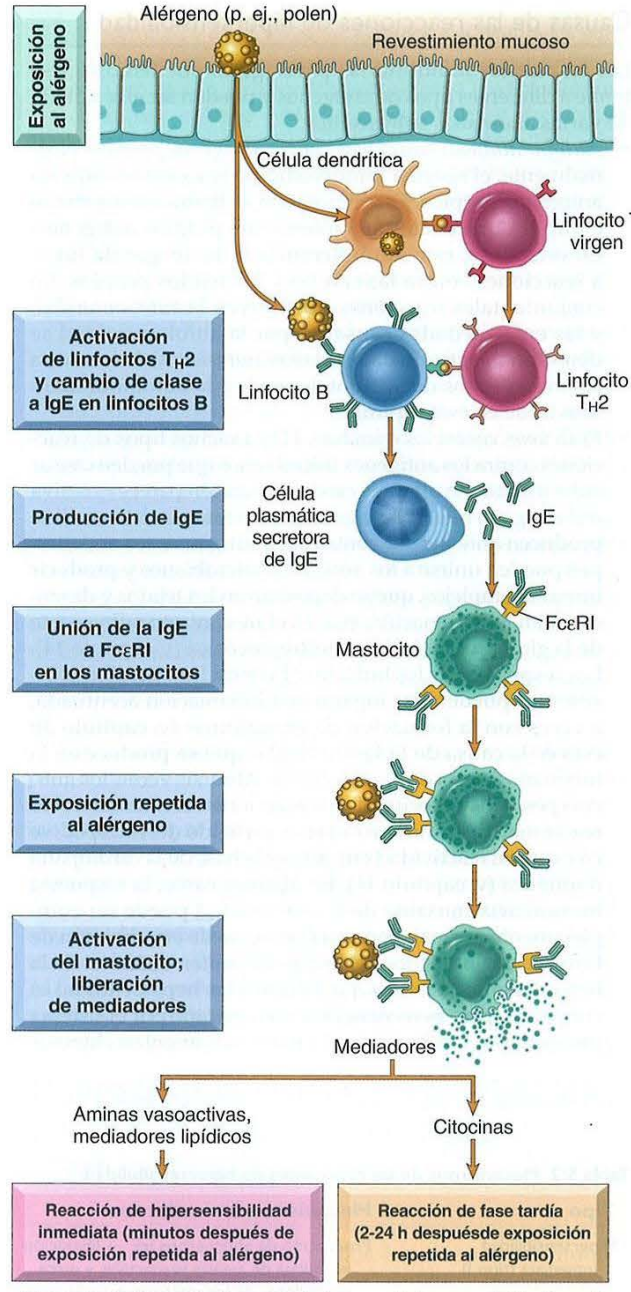


Figura 5.12 Secuencia de acontecimientos en la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las reacciones de hipersensibilidad inmediata empiezan con la introducción de un alérgeno, que estimula las respuestas T_H2 y la producción de IgE en sujetos con una predisposición genética. La IgE se une a receptores para el Fc (FcεRI) situados en los mastocitos, y la exposición posterior al alérgeno activa a los mastocitos para que secreten los mediadores responsables de las manifestaciones patológicas de la hipersensibilidad inmediata. Véanse las abreviaturas en el texto.

booksmedicos.org

hacia la IgE y a secretar este isotipo de inmunoglobulina. La IL-5 activa a los eosinófilos que se han reclutado en la reacción, y la IL-13 actúa sobre las células epiteliales y estimula la secreción de moco. Los linfocitos T_H2 son a menudo reclutados en la zona de las reacciones alérgicas en respuesta a quimiocinas producidas en la zona; una de estas quimiocinas, la eotaxina, también recluta eosinófilos en el mismo lugar.

- *Sensibilización de los mastocitos mediante los anticuerpos IgE.* Los mastocitos derivan de precursores presentes en la médula ósea y se distribuyen ampliamente en los tejidos, a menudo residiendo cerca de vasos sanguíneos y nervios y en localizaciones subepiteliales. Los mastocitos expresan un receptor de alta afinidad para la porción Fc de la cadena pesada ε de la IgE, llamado *FcεRI*. Aunque la concentración sérica de IgE es muy baja (entre 1 y 100 μg/ml), la afinidad del receptor FcεRI mastocítico es tan elevada que los receptores están siempre ocupados por IgE. Estos mastocitos portadores de anticuerpos están sensibilizados de modo que pueden reaccionar si un antígeno específico (el alérgeno) se une a las moléculas de anticuerpo. Los basófilos son células circulantes que se parecen a los mastocitos. También expresan FcεRI, pero no se ha establecido su papel en la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (dado que estas reacciones ocurren en los tejidos y la mayoría de los basófilos están en la circulación). El tercer tipo que expresa FcεRI es el eosinófilo, que a menudo está presente en estas reacciones.
- *Activación de los mastocitos y liberación de mediadores.* Cuando una persona que se ha sensibilizado por la exposición a un alérgeno vuelve a exponerse al mismo, este se une a las moléculas de IgE específicas situadas en los mastocitos, habitualmente en el lugar de entrada del alérgeno o cerca de él. El entrecruzamiento de estas moléculas de IgE desencadena una serie de señales bioquímicas que culminan en la secreción de varios mediadores por parte de los mastocitos.

Tres grupos de mediadores son importantes en diferentes reacciones de hipersensibilidad inmediata:

- *Aminas vasoactivas* liberadas de los almacenes de los gránulos. Los gránulos de los mastocitos contienen histamina, que se libera segundos o minutos después de la activación. La histamina causa vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y mayor secreción de moco. Otros mediadores que se liberan con rapidez son los factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos así como proteasas neutras (p. ej., triptasa), que pueden dañar los tejidos y también generar cininas y escindir los componentes del complemento para producir más factores quimiotácticos e inflamatorios (p. ej., C5a) (v. capítulo 3). Los gránulos también contienen proteoglucanos ácidos (heparina, sulfato de condroitina), cuya principal función parece ser la de constituir una matriz de depósito de estas aminas.
- *Mediadores lipídicos* recién sintetizados. Los mastocitos sintetizan y secretan prostaglandinas y leucotrienos por las mismas vías que otros leucocitos (v. capítulo 3). Estos mediadores lipídicos ejercen varias acciones que son importantes en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. La prostaglandina D2 (PGD_2) es el mediador más abundante generado por la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos. Produce un intenso broncoespasmo así como un aumento de la secreción de moco. Los leucotrienos LTC_4 y LTD_4 son las sustancias vasoactivas y espasmógenas más potentes conocidas; en una base molar, son varios miles de veces más activas que la histamina aumentando la permeabilidad vascular y causando una contracción del músculo liso bronquial. El LTB_4 es muy quimiotáctico para los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos.
- *Citocinas.* La activación de los mastocitos da lugar a la síntesis y secreción de varias citocinas que son importantes para la reacción de fase tardía. Entre ellas están el TNF y las quimiocinas, que reclutan y activan leucocitos (v. capítulo 3), y la IL-4 y la IL-5, que amplifican la reacción inmunitaria iniciada por los linfocitos T_H2.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata no han evolucionado claramente para provocar molestias ni enfermedades humanas. La respuesta T_H2 desempeña una función protectora importante en la lucha contra las infecciones parasitarias. Los anticuerpos IgE dirigen a los helmintos para ser destruidos por eosinófilos y mastocitos. Los mastocitos también participan en la defensa contra las infecciones bacterianas. Y los aficionados a las serpientes sentirán alivio al oír que sus mastocitos pueden protegerles de los venenos de serpiente al liberar proteasas de los gránulos que degradan las toxinas. Seguimos sin saber por qué estas respuestas beneficiosas son activadas de forma inapropiada por antígenos ambientales inocuos, lo que da lugar a la alergia.

Desarrollo de la alergia

La predisposición a las reacciones de hipersensibilidad inmediata está determinada por los genes. La mayor tendencia a sufrir reacciones de hipersensibilidad inmediata se denomina *atopia*. Los sujetos atópicos tienden a tener concentraciones séricas altas de IgE y más linfocitos T_H2 productores de IL-4 que la población general. Se encuentra un antecedente familiar de alergia en el 50% de los sujetos atópicos. La base de la predisposición familiar no está clara, pero los genes que están implicados en la predisposición al asma y otros trastornos atópicos son los que codifican las moléculas del HLA (que pueden conferir reactividad inmunitaria a alérgenos particulares), citocinas (que pueden controlar las respuestas T_H2), un componente del FcεRI y ADAM33, una metaloproteinasa que puede participar en la reestructuración de los tejidos en la vía respiratoria.

Los *factores ambientales* también son importantes en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. La exposición a los contaminantes ambientales, todos demasiado frecuentes en las sociedades industrializadas, es un factor predisponente importante de la alergia. Es notable que los perros y los gatos que viven en el mismo ambiente que los seres humanos sufran alergia, mientras que no lo hagan los chimpancés salvajes a pesar de su estrecha similitud génica con los seres humanos. Esta simple observación indica que los factores ambientales pueden ser más importantes en el desarrollo de las enfermedades alérgica que los genes. Las infecciones víricas de las vías respiratorias son desencadenantes importantes del asma bronquial, una enfermedad alérgica que afecta a los pulmones (v. capítulo 13). Las infecciones cutáneas bacterianas están fuertemente asociadas a la dermatitis atópica.

Se calcula que el 20-30% de las reacciones de hipersensibilidad inmediata son desencadenadas por estímulos no antigénicos como las temperaturas extremas y el ejercicio, y no tienen que ver con los linfocitos T_H2 ni la IgE. Se cree que en estos casos los mastocitos son anormalmente sensibles a la activación por varios estímulos no inmunitarios.

La incidencia de muchas enfermedades alérgicas está aumentando en los países desarrollados y parece relacionada con un descenso de las infecciones durante las fases

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

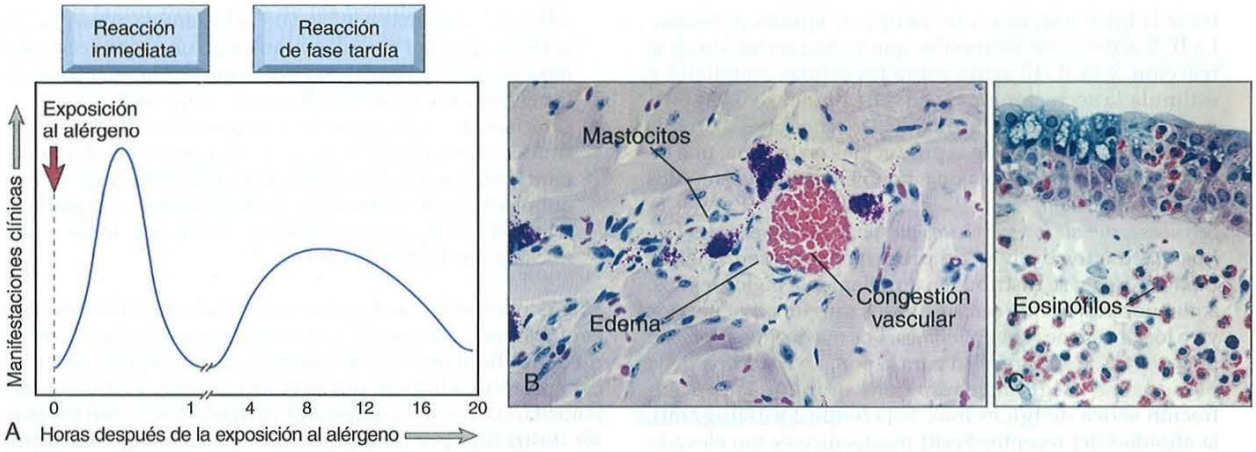


Figura 5.13 Fases de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. (A) Cinética de las reacciones inmediata y de fase tardía. La reacción vascular y muscular lisa inmediata al alérgeno aparece en minutos tras la provocación (exposición al alérgeno en sujetos sensibilizados previamente), y la de fase tardía, de 2 a 24 h después. La reacción inmediata (B) se caracteriza por vasodilatación, congestión y edema, y la reacción de fase tardía (C) se caracteriza por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. *(Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

tempranas de la vida. Estas observaciones han llevado a una idea, a veces llamada *hipótesis de la higiene:* que la exposición al principio de la infancia e incluso prenatal a antígenos microbianos educa al sistema inmunitario de tal forma que se evitan respuestas patológicas posteriores frente a alérgenos ambientales frecuentes. De este modo, demasiada higiene en la infancia puede aumentar la alergia en fases posteriores de la vida. La idea de que la exposición infantil temprana a los antígenos pueda reducir la alergia posterior contra tales antígenos ha recibido el apoyo de ensayos clínicos que demuestran que la exposición de los lactantes a los cacahuetes reduce la incidencia de alergia al cacahuete en fases posteriores de la vida.

Manifestaciones clínicas y patológicas

La reacción desencadenada por la IgE tiene a menudo dos fases bien definidas (fig. 5.13): 1) *la respuesta inmediata,* que se estimula por el contenido del gránulo del mastocito y los mediadores lipídicos y que se caracteriza por vasodilatación, fuga vascular y espasmo del músculo liso, habitualmente evidente a los 5-30 min de la exposición a un alérgeno y que desaparece en 60 min, y 2) *una segunda reacción de fase tardía* estimulada sobre todo por citocinas, que suele establecerse de 2 a 8 h después, puede durar varios días y se caracteriza por inflamación así como destrucción tisular, como el daño de las células epiteliales mucosas. Las células inflamatorias dominantes en la reacción de fase tardía son los neutrófilos, los eosinófilos y los linfocitos, en especial los linfocitos T_H2. Los neutrófilos son reclutados por medio de varias quimiocinas; sus papeles en la inflamación se han descrito en el capítulo 3. Los eosinófilos son reclutados por la eotaxina y otras quimiocinas liberadas por el epitelio y son efectores importantes de la lesión tisular en la respuesta de fase tardía. Los eosinófilos producen proteína principal básica y proteína catiónica del eosinófilo, que son tóxicas para las células epiteliales, y LTC_4 y factor activador de las plaquetas, que promueven la inflamación. Los linfocitos T_H2 producen citocinas que ejercen múltiples acciones, como se describió anteriormente. Estos leucocitos reclutados pueden amplificar y sostener la respuesta inflamatoria, incluso sin una exposición continua al alérgeno. Además, los leucocitos inflamatorios son responsables de gran parte de la lesión epitelial en la hipersensibilidad inmediata. Como la inflamación es un componente importante de muchas enfermedades alérgicas, sobre todo el asma y la dermatitis atópica, el tratamiento incluye fármacos antiinflamatorios, como los corticoesteroides.

Una reacción de hipersensibilidad inmediata puede ocurrir como un trastorno sistémico o una reacción local (tabla 5.3). La vía de exposición al antígeno determina a menudo la naturaleza de la reacción. La exposición sistémica a los antígenos proteicos (p. ej., en el veneno de las abejas) o los fármacos (p. ej., la penicilina) puede provocar una *anafilaxia* sistémica. Al cabo de unos minutos de la exposición en un huésped sensibilizado aparecen el prurito, la urticaria (habones) y el eritema cutáneo, seguidos en orden rápido de una profunda dificultad respiratoria causada por una broncoconstricción pulmonar y acentuada por una hipersecreción de moco. El edema laríngeo puede exacerbar el problema al obstruir la vía respiratoria superior. Además, puede verse afectada la musculatura de todo el tubo digestivo, con vómitos, dolor

Tabla 5.3 Ejemplos de trastornos causados por la hipersensibilidad inmediata

Síndrome clínico	Manifestaciones clínico-patológicas
Anafilaxia (puede deberse a fármacos, picaduras de abejas, alimentos)	Reducción de la presión arterial (shock) causada por dilatación vascular; obstrucción de la vía respiratoria por edema laríngeo
Asma bronquial	Obstrucción de la vía respiratoria causada por hiperactividad del músculo liso bronquial; inflamación y lesión tisular causadas por reacción de fase tardía
Rinitis alérgica, sinusitis (fiebre del heno)	Aumento de la secreción de moco; inflamación de la vía respiratoria superior y de los senos
Alergias a alimentos	Aumento del peristaltismo debido a la contracción de los músculos intestinales, lo que provoca vómitos y diarrea

booksmedicos.org

cólico abdominal y diarrea. Sin una intervención inmediata, puede haber una vasodilatación sistémica con una reducción de la presión arterial (shock anafiláctico), y el paciente puede progresar a un colapso circulatorio y la muerte en unos minutos.

Las reacciones locales ocurren generalmente cuando el antígeno está limitado a un lugar particular, como la piel (tras el contacto), el tubo digestivo (tras la ingestión) o el pulmón (tras la inhalación). La *dermatitis atópica,* las *alergias alimentarias,* la *fiebre del heno* y ciertas formas de *asma* son ejemplos de reacciones alérgicas localizadas. Sin embargo, la ingestión o inhalación de alérgenos también puede desencadenar reacciones sistémicas.

RESUMEN

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (TIPO I)

- La sensibilidad inmediata (tipo I) se llama también *reacción alérgica* o *alergia.*
- La hipersensibilidad de tipo I la inducen antígenos ambientales (alérgenos) que estimulan fuertes respuestas T_H2 y la producción de IgE en sujetos con una predisposición génica.
- La IgE cubre a los mastocitos al unirse al receptor FcεRI; la reexposición al alérgeno lleva al entrecruzamiento de la IgE y el FcεRI, la activación de los mastocitos y la liberación de mediadores.
- Los principales mediadores son la histamina, las proteasas y otros contenidos del gránulo; las prostaglandinas y los leucotrienos; y las citocinas.
- Los mediadores son responsables de las reacciones vasculares y del músculo liso inmediatas y de la reacción de fase tardía (inflamación).
- Las manifestaciones clínicas pueden ser locales o sistémicas y van desde una rinitis ligeramente molesta a una anafilaxia mortal.

Enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Los trastornos por hipersensibilidad mediados por anticuerpos (tipo II) se deben a anticuerpos dirigidos contra antígenos diana situados en la superficie de las células u otros componentes tisulares. Los antígenos pueden ser moléculas normales intrínsecas a las membranas celulares o de la matriz extracelular, o pueden estar adsorbidos por antígenos exógenos (p. ej., un metabolito de un fármaco). Estas reacciones son la causa de varias enfermedades importantes (tabla 5.4).

Mecanismos de las enfermedades mediadas por anticuerpos

Los anticuerpos producen enfermedad al orientar las células hacia la fagocitosis, activar el sistema del complemento o interferir en las funciones celulares normales (fig. 5.14). Los anticuerpos responsables suelen ser anticuerpos de elevada afinidad capaces de activar al complemento y de unirse a los receptores para el Fc de los fagocitos.

- *Opsonización y fagocitosis.* Cuando las células circulantes, como los eritrocitos o las plaquetas, están cubiertas (opsonizadas) con autoanticuerpos, con o sin proteínas del complemento, las células se convierten en dianas para ser fagocitadas por los neutrófilos y los macrófagos (v. fig. 5.14A). Estos fagocitos expresan receptores para las colas Fc de los anticuerpos IgG y para los productos de escisión de la proteína del complemento C3, y usan estos receptores para unirse a partículas opsonizadas e ingerirlas. Las células opsonizadas suelen eliminarse en el bazo, y esta es la razón por la que la esplenectomía tiene utilidad clínica en algunas enfermedades mediadas por anticuerpos.

  La destrucción y la fagocitosis celular mediadas por anticuerpos se producen en las siguientes situaciones clínicas: 1) reacciones transfusionales, en las que las células de un

Tabla 5.4 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas en la membrana de los eritrocitos	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana de las plaquetas (integrina GpIIb/IIIa)	Opsonización y fagocitosis de plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas en las uniones intercelulares de las células epidérmicas (desmogleínas)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, rotura de adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis causada por ANCA	Proteínas del gránulo del neutrófilo, liberadas probablemente por neutrófilos activados	Desgranulación del neutrófilo e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína de las membranas basales de los glomérulos renales y los alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el receptor para el complemento y el receptor para el Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared celular del estreptococo; el anticuerpo reacciona de forma cruzada con el antígeno miocárdico	Inflamación, activación del macrófago	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor para la acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, inhibe los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor para la TSH	Estimulación mediada por el anticuerpo de los receptores para la TSH	Hipertiroidismo
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, menor absorción de vitamina B_{12}	Eritropoyesis alterada, anemia

ANCA, anticuerpo contra el citoplasma del neutrófilo; *TSH,* hormona estimuladora de la tiroides.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

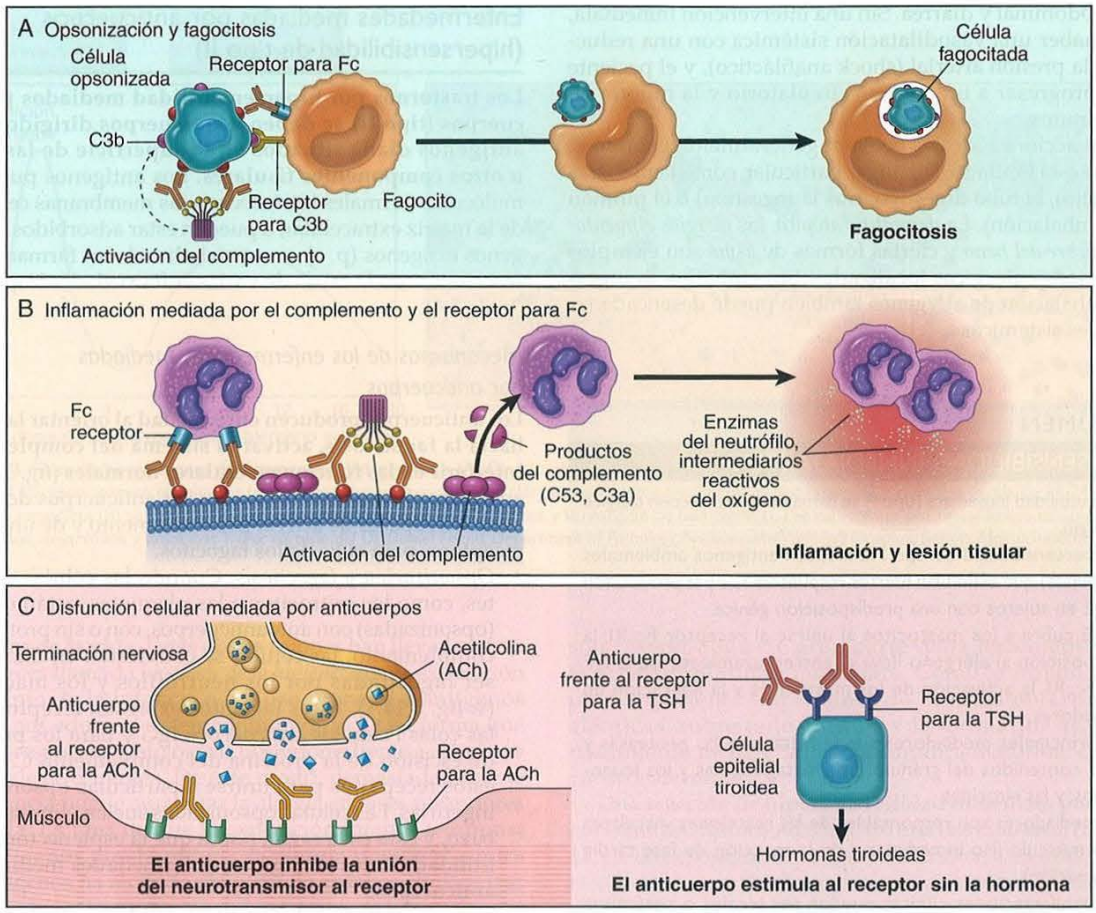


Figura 5.14 Mecanismos de la lesión mediada por anticuerpos. (A) Opsonización de células por anticuerpos y componentes del complemento e ingestión por fagocitos. (B) Inflamación inducida por la unión del anticuerpo a receptores para el Fc en los leucocitos y por productos de escisión del complemento. (C) Los anticuerpos contra el receptor alteran la función normal de los receptores. En estos ejemplos, los anticuerpos frente al receptor para la acetilcolina (ACh) reducen la transmisión neuromuscular en la miastenia grave, y los anticuerpos contra el receptor para la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) activan a las células tiroideas en la enfermedad de Graves.

donante incompatible reaccionan con anticuerpos preformados del huésped (v. capítulo 12); 2) enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal), en la que anticuerpos IgG contra los eritrocitos procedentes de la madre atraviesan la placenta y destruyen los eritrocitos fetales (v. capítulo 7); 3) anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis y trombocitopenia, en la que los sujetos producen anticuerpos frente a sus propias células sanguíneas (v. capítulo 12), y 4) ciertas reacciones a fármacos, en las que un fármaco se une a proteínas de la membrana plasmática de los eritrocitos y se producen anticuerpos frente al complejo fármaco-proteína.

- *Inflamación*. Los anticuerpos unidos a los antígenos celulares o tisulares activan al sistema del complemento por la vía clásica (v. fig. 5.14B). Los productos de activación del complemento realizan varias funciones (v. fig. 3.11, capítulo 3), una de las cuales es reclutar neutrófilos y monocitos, lo que induce la inflamación en los tejidos. Los leucocitos también pueden activarse mediante la unión a sus ligandos de los receptores para el Fc, que reconocen a los anticuerpos unidos. La inflamación mediada por anticuerpos es responsable de la lesión tisular en algunas formas de glomerulonefritis, rechazo vascular en injertos de órganos y otras enfermedades.
- *Disfunción celular mediada por anticuerpos*. En algunos casos, anticuerpos dirigidos contra una proteína del huésped entorpecen o alteran la regulación de importantes funciones sin causar directamente ninguna lesión ni inflamación celular (v. fig. 5.14C). En la miastenia grave, los anticuerpos contra los receptores para la acetilcolina en las placas motoras de los músculos esqueléticos inhiben la transmisión neuromuscular, con la debilidad muscular resultante. Los anticuerpos también pueden estimular respuestas celulares excesivas. En la enfermedad de Graves, los anticuerpos contra el receptor para la hormona estimuladora de la tiroides estimulan a las células epiteliales tiroideas para que secreten hormonas tiroideas, lo que da lugar a un hipertiroidismo. Los anticuerpos contra las hormonas y otras proteínas esenciales pueden neutralizar y bloquear las acciones de estas moléculas, causando alteraciones funcionales.

Enfermedades mediadas por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III)

Los complejos antígeno-anticuerpo (inmunitarios) que se forman en la circulación pueden depositarse en los vasos sanguíneos, lo que lleva a la activación del complemento

booksmedicos.org

Tabla 5.5 Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistémico	Antígenos nucleares (circulantes o «plantados» en el riñón)	Nefritis, lesiones cutáneas, artritis, otras
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígenos de la pared celular del estreptococo; pueden «plantarse» en la membrana basal glomerular	Nefritis
Panarteritis nudosa	Antígenos del virus de la hepatitis B en algunos casos	Vasculitis sistémica
Artritis reactiva	Antígenos bacterianos (p. ej., *Yersinia*)	Artritis aguda
Enfermedad del suero	Varias proteínas (p. ej., proteínas de sueros extraños) (globulina antitimocítica equina)	Artritis, vasculitis, nefritis
Reacción de Arthus (experimental)	Varias proteínas extrañas	Vasculitis cutánea

y a la inflamación aguda. Con menor frecuencia, los complejos pueden formarse en lugares donde se ha «plantado» antes el antígeno (lo que se llama *inmunocomplejos in situ*). Los antígenos que forman inmunocomplejos pueden ser exógenos, como una proteína extraña que se inyecta o produce un microorganismo infeccioso, o endógenos, si el sujeto produce el anticuerpo contra antígenos propios (autoinmunidad). En la tabla 5.5 se enumeran ejemplos de trastornos por inmunocomplejos y los antígenos implicados. Las enfermedades mediadas por inmunocomplejos tienden a ser sistémicas, pero a menudo afectan de forma preferente al riñón (glomerulonefritis), las articulaciones (artritis) y los vasos sanguíneos pequeños (vasculitis), todos ellos lugares frecuentes de depósito de inmunocomplejos.

Enfermedades sistémicas por inmunocomplejos

La *enfermedad del suero aguda* es el prototipo de una enfermedad sistémica por inmunocomplejos; en algún momento fue una secuela frecuente de la administración de grandes cantidades de sueros extraños (p. ej., suero procedente de caballos inmunizados para proteger contra la difteria). En los tiempos modernos, la enfermedad es infrecuente y suele verse en sujetos que reciben anticuerpos de otros sujetos o especies, por ejemplo la globulina antitimocítica de caballo o de conejo administrada para eliminar linfocitos T en receptores de injertos de órganos. No obstante, es un modelo informativo que nos ha enseñado mucho sobre las enfermedades por inmunocomplejos.

La patogenia de las enfermedades sistémicas por inmunocomplejos puede dividirse en tres fases (fig. 5.15).

Formación de inmunocomplejos. La introducción de un antígeno proteico desencadena una respuesta inmunitaria que da lugar a la formación de anticuerpos, habitualmente 1 semana después de la inyección de la proteína. Estos anticuerpos se secretan en la sangre, donde reaccionan con el antígeno aún presente en la circulación y forman complejos antígeno-anticuerpo.

Depósito de inmunocomplejos. En la siguiente fase, los complejos antígeno-anticuerpo circulantes se depositan en varios tejidos. No se conocen del todo los factores que determinan si la formación de los inmunocomplejos dará lugar al depósito tisular y a la enfermedad, pero las principales influencias parecen ser las características de los complejos y las alteraciones vasculares locales. En general, los complejos de tamaño intermedio que se forman cuando el antígeno está en ligero exceso son los más patógenos. Los órganos

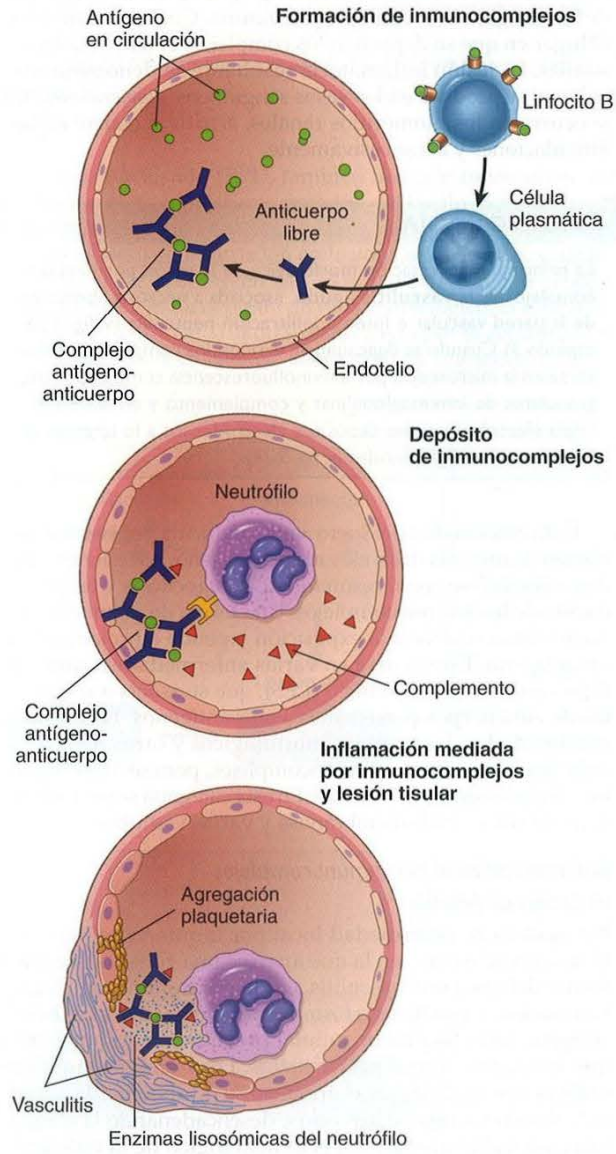


Figura 5.15 Enfermedad por inmunocomplejos. Fases secuenciales en la inducción de las enfermedades sistémicas mediadas por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

donde se filtra la sangre a elevada presión para formar otros líquidos, como la orina y el líquido sinovial, son lugares donde se concentran y depositan los inmunocomplejos; por ello, la enfermedad por inmunocomplejos afecta a menudo a los glomérulos y las articulaciones.

Inflamación y lesión tisular. Una vez depositados en los tejidos, los inmunocomplejos inician una reacción inflamatoria aguda a través de la activación del complemento y su unión a receptores para el Fc de los leucocitos. Los anticuerpos suelen ser IgG o IgM. Puede detectarse el depósito de proteínas del complemento en el lugar de la lesión. El consumo de complemento durante la fase activa de la enfermedad reduce las concentraciones séricas de C3, lo que puede usarse como un marcador de la actividad de la enfermedad. Durante esta fase (aproximadamente 10 días después de la administración del antígeno) aparecen las manifestaciones clínicas como la fiebre, la urticaria, el dolor articular (artralgia), el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y la proteinuria. Cualquiera que sea el lugar en que se depositan los complejos, el daño tisular es similar. La lesión inflamatoria resultante se denomina *vasculitis* si se produce en los vasos sanguíneos, *glomerulonefritis* si ocurre en los glomérulos renales, *artritis* si ocurre en las articulaciones y así sucesivamente.

MORFOLOGÍA

La principal manifestación morfológica de la lesión por inmunocomplejos es la **vasculitis aguda,** asociada a necrosis fibrinoide de la pared vascular e intensa infiltración neutrófila (v. fig. 3.12, capítulo 3). Cuando se depositan en el riñón, los complejos pueden verse en la microscopia por inmunofluorescencia como depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento y en la microscopia electrónica como depósitos electrodensos a lo largo de la membrana basal glomerular (v. fig. 5.24).

En la enfermedad del suero aguda inducida por la administración de una sola dosis elevada de antígeno, las lesiones tienden a resolverse como resultado de la fagocitosis y la degradación de los inmunocomplejos. Una forma de *enfermedad del suero crónica* se debe a la exposición repetida o prolongada a un antígeno. Esto ocurre en varias enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico (LES), que se asocia a respuestas de anticuerpos persistentes a autoantígenos. En muchas enfermedades, los cambios morfológicos y otros hallazgos indican el depósito de inmunocomplejos, pero se desconocen los antígenos desencadenantes. En esta categoría se encuadran la glomerulonefritis membranosa y varias vasculitis.

Enfermedad local por inmunocomplejos (reacción de Arthus)

Un modelo de enfermedad local por inmunocomplejos es la *reacción de Arthus,* en la que aparece una zona de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por inmunocomplejos. La reacción se produce de forma experimental inyectando un antígeno en la piel de un animal previamente inmunizado que tiene anticuerpos preformados. Los inmunocomplejos se forman a medida que el antígeno se difunde por la pared vascular en la zona de inyección, desencadenando la misma reacción inflamatoria y aspecto histológico de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos. Las lesiones de Arthus evolucionan en unas horas y alcanzan su máximo de 4 a 10 h después de la inyección, cuando aparece en la zona inyectada edema y hemorragia, en ocasiones seguidos de úlcera.

RESUMEN

PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR ANTICUERPOS E INMUNOCOMPLEJOS

- Los anticuerpos pueden cubrir (opsonizar) a las células, con o sin proteínas del complemento, y dirigir a estas células para que sean fagocitadas por los fagocitos (macrófagos), que expresan receptores para las colas Fc de la IgG y para las proteínas del complemento. El resultado es la eliminación de las células opsonizadas.
- Los anticuerpos y los inmunocomplejos pueden depositarse en los tejidos o los vasos sanguíneos, y desencadenar una reacción inflamatoria aguda al activar al complemento, con la liberación de productos de escisión, o unirse a los receptores para el Fc de los leucocitos. La reacción inflamatoria causa lesión tisular.
- Los anticuerpos pueden unirse a receptores de la superficie celular u otras moléculas esenciales y causar alteraciones funcionales (inhibición o activación descontrolada) sin lesión celular.

Enfermedades mediadas por linfocitos T (hipersensibilidad de tipo IV)

Se sabe que varios trastornos autoinmunitarios, así como reacciones patológicas frente a sustancias químicas ambientales y microbios persistentes, se deben a los linfocitos T (tabla 5.6). Dos tipos de reacciones de linfocitos T pueden causar lesión tisular y enfermedad: 1) inflamación mediada por citocinas, en la que las citocinas las producen sobre todo los linfocitos T CD4+, y 2) citotoxicidad celular directa, mediada por linfocitos T CD8+ (fig. 5.16). Este grupo de enfermedades tiene un gran interés clínico porque los linfocitos T cada vez se consideran más la base de las enfermedades inflamatorias crónicas y muchos de los tratamientos nuevos diseñados de un modo racional para estas enfermedades se dirigen contra reacciones anómalas de los linfocitos T.

Inflamación mediada por linfocitos T CD4+

En las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T CD4+, las citocinas producidas por los linfocitos T inducen una inflamación que puede ser crónica y destructiva. El prototipo de inflamación mediada por el linfocito T es la *hipersensibilidad de tipo retardado (HTR),* una reacción tisular a los antígenos administrados a sujetos inmunizados. En esta reacción, un antígeno administrado en la piel de un sujeto previamente inmunizado da lugar a una reacción cutánea detectable en 24 a 48 h (de aquí el término *tardía,* al contrario que la hipersensibilidad *inmediata*).

Como se describió anteriormente, los linfocitos T vírgenes se activan en los órganos linfoides secundarios debido al reconocimiento de antígenos peptídicos mostrados por las células dendríticas. Los linfocitos T se diferencian en células efectoras bajo la influencia de varias citocinas (v. figs. 5.9 y 5.10). La hipersensibilidad mediada por linfocitos T clásica es una reacción de los linfocitos T_H1 efectores, pero los linfocitos T_H17 también pueden contribuir a la reacción, especialmente cuando los neutrófilos son prominentes en el infiltrado inflamatorio. Los linfocitos T_H1 secretan citocinas, sobre todo IFN-γ, que son responsables de muchas de las manifestaciones de la hipersensibilidad retardada. Los macrófagos activados por el IFN-γ (activados de la forma clásica) producen sustancias que destruyen los microbios y dañan los tejidos y mediadores que promueven la inflamación (v. capítulo 3).

booksmedicos.org

Tabla 5.6 Enfermedades mediadas por los linfocitos T

Enfermedad	Especificidad de los linfocitos T patogénicos	Principales mecanismos de lesión tisular	Manifestaciones clínico-patológicas
Artritis reumatoide	¿Colágeno? ¿Proteínas citrulinadas propias?	Inflamación mediada por citocinas T_H17 (¿y T_H1?); ¿papel de anticuerpos e inmunocomplejos?	Artritis crónica con inflamación, destrucción del cartílago articular
Esclerosis múltiple	Antígenos proteicos en la mielina (p. ej., proteína básica de la mielina)	Inflamación mediada por citocinas T_H1 y T_H17, destrucción de la mielina por macrófagos activados	Desmielinización en el SNC con inflamación perivascular; parálisis
Diabetes mellitus de tipo I	Antígenos de células β de islotes pancreáticos (insulina, descarboxilasa del ácido glutámico, otros)	Inflamación mediada por el linfocito T, destrucción de células de islote por LTC	Insulitis (inflamación crónica en los islotes), destrucción de células β; diabetes
Enfermedad inflamatoria intestinal	Bacterias entéricas; ¿antígenos propios?	Inflamación mediada por citocinas T_H1 y T_H17	Inflamación intestinal crónica, obstrucción
Psoriasis	Desconocida	Inflamación mediada principalmente por citocinas T_H17	Placas destructivas en la piel
Sensibilidad de contacto	Varias sustancias químicas ambientales (p. ej., urusiol de la hiedra venenosa o del roble venenoso, fármacos)	Inflamación mediada por citocinas T_H1 (¿y T_H17?)	Necrosis epidérmica e inflamación dérmica que causan exantema y ampollas

Se presentan ejemplos de enfermedades humanas mediadas por linfocitos T. En muchos casos, la especificidad de los linfocitos T y los mecanismos de la lesión tisular se infieren basándose en su similitud con modelos animales experimentales de las enfermedades.

Los linfocitos T_H17 activados secretan citocinas que reclutan neutrófilos y monocitos.

Ejemplos clínicos de reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos T CD4+

El clásico ejemplo de HTR es la *reacción a la tuberculina* (conocida en medicina clínica como *prueba cutánea con PPD*), que se produce mediante la inyección intracutánea del derivado proteico purificado (PPD, también llamado *tuberculina*), un antígeno que contiene una proteína del bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. En un sujeto que ya ha estado expuesto, aparecen enrojecimiento e induración en la zona a las 8 a 12 h, y alcanzan un valor máximo en 24 a 72 h, para después disminuir lentamente. Desde el punto de vista morfológico, la hipersensibilidad de tipo retardado se caracteriza por la acumulación de células mononucleares, sobre todo de linfocitos T CD4+

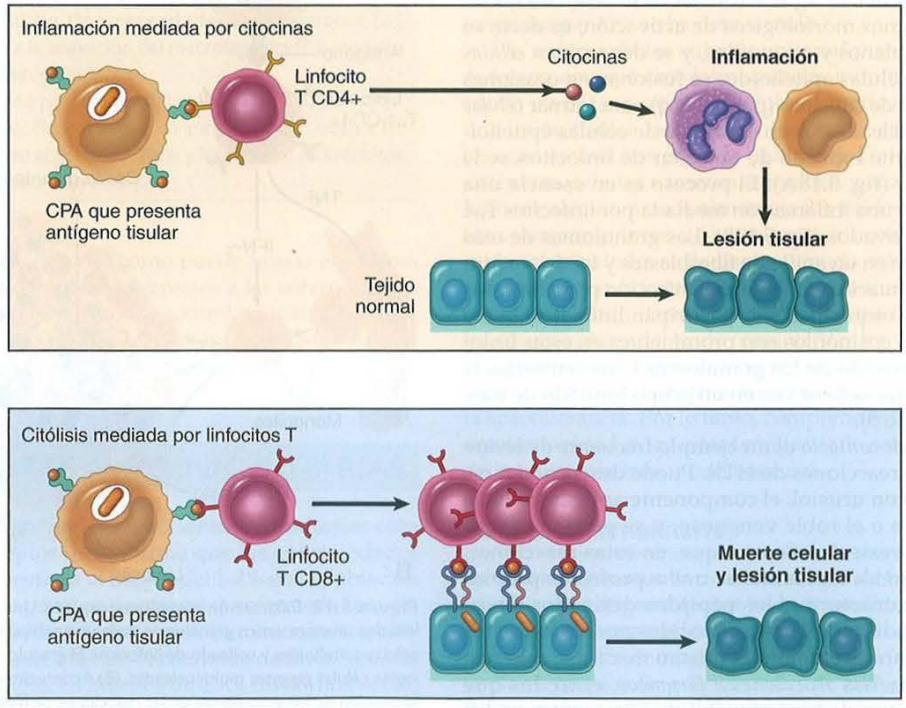


Figura 5.16 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (tipo IV). (A) Los linfocitos T_H1 CD4+ (y a veces los linfocitos T CD8+, *no se muestra*) responden a los antígenos tisulares secretando citocinas que estimulan la inflamación y activan a los fagocitos, o que conducen a la lesión tisular. Los linfocitos T_H17 CD4+ contribuyen a la inflamación reclutando neutrófilos (y, en menor grado, monocitos). (B) En algunas enfermedades, los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8+ matan directamente a las células tisulares que expresan antígenos intracelulares (mostrado como barras naranjas dentro de las células). *CPA*, célula presentadora de antígeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

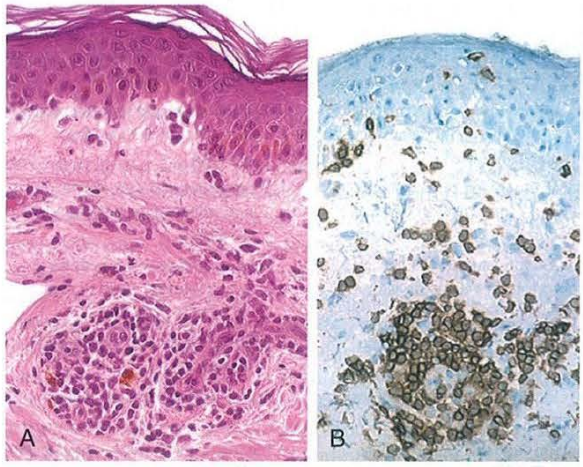


Figura 5.17 Reacción de hipersensibilidad retardada en la piel. (A) Acumulación perivascular («manguito») de células inflamatorias mononucleares (linfocitos y macrófagos), con edema dérmico y depósito de fibrina asociados. (B) La tinción con inmunoperoxidasa revela un infiltrado celular predominantemente perivascular que marca la positividad con anticuerpos anti-CD4. *(Por cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon.)*

y macrófagos, alrededor de las vénulas, lo que produce un «manguito» perivascular (fig. 5.17).

Las reacciones de HTR prolongadas contra microbios persistentes u otros estímulos pueden dar lugar a un patrón especial de reacción llamado *inflamación granulomatosa*. El infiltrado inicial perivascular de linfocitos T CD4+ es sustituido progresivamente por macrófagos en un período de 2 a 3 semanas. Estos macrófagos acumulados exhiben de forma característica signos morfológicos de activación; es decir, se hacen grandes, planos y eosinófilos, y se denominan *células epitelioides*. Las células epitelioides se fusionan en ocasiones bajo la influencia de citocinas (p. ej., IFN-γ) para formar *células gigantes* multinucleadas. A un agregado de células epitelioides, habitualmente rodeado de un collar de linfocitos, se le llama *granuloma* (fig. 5.18A). El proceso es en esencia una forma crónica de una inflamación mediada por linfocitos T_H1 y macrófagos activados (fig. 5.18B). Los granulomas de más edad se encierran en un anillo de fibroblastos y tejido conjuntivo. En ciertas situaciones, como una infección por helmintos conocidos como esquistosomas, participan linfocitos T_H2, y debido a ello los eosinófilos son prominentes en estas lesiones. El reconocimiento de los granulomas tiene importancia diagnóstica porque solo se ven en un grupo limitado de trastornos (v. capítulo 3).

La *dermatitis de contacto* es un ejemplo frecuente de lesión tisular debida a reacciones de HTR. Puede desencadenarse por el contacto con urusiol, el componente antigénico de la hiedra venenosa o el roble venenoso, y se presenta como una dermatitis vesicular. Se cree que, en estas reacciones, la sustancia química ambiental se une a proteínas propias y modifica su estructura, y los péptidos derivados de estas proteínas modificadas son reconocidos por los linfocitos T y desencadenan la reacción. El mismo mecanismo es responsable de muchas *reacciones a fármacos*, entre las que destacan reacciones de hipersensibilidad frecuentes en los seres humanos. El fármaco responsable (a menudo una sustancia química reactiva) altera las proteínas propias, incluidas las moléculas del CPH, y estos neoantígenos son reconocidos como extraños por los linfocitos T, lo que lleva a la producción de citocinas y a la inflamación. Las reacciones a los fármacos se manifiestan en forma de exantemas cutáneos.

La inflamación mediada por linfocitos T CD4+ es la base de la lesión tisular en muchas enfermedades autoinmunitarias específicas de órganos y sistémicas, como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, así como de enfermedades causadas probablemente por reacciones incontroladas frente a bacterias comensales, como la enfermedad inflamatoria intestinal (v. tabla 5.6).

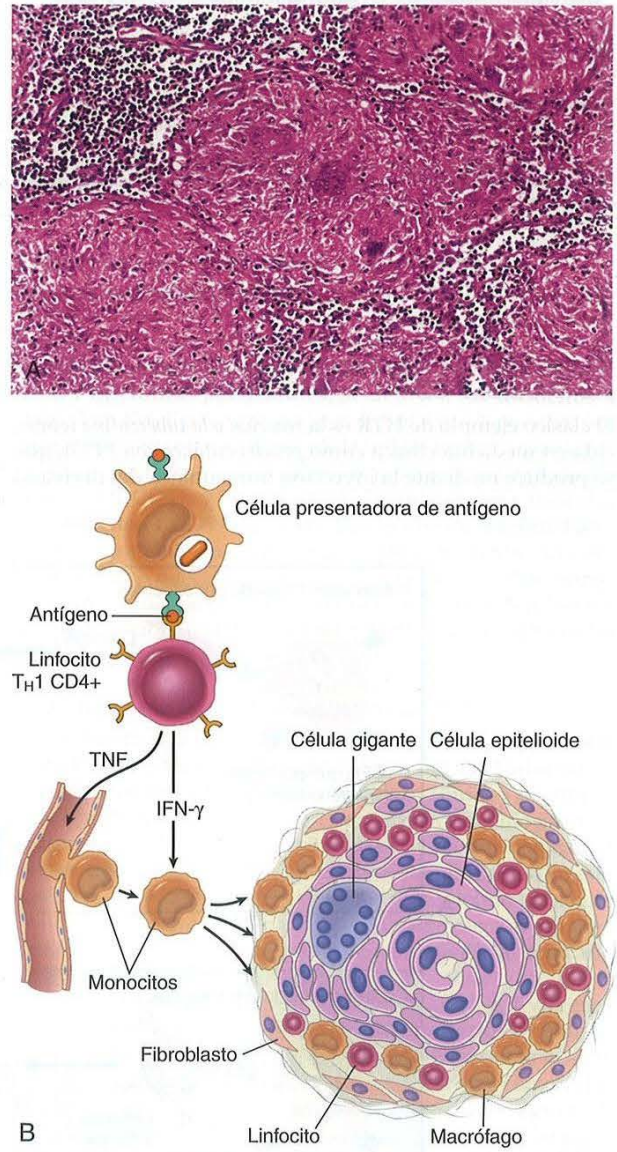


Figura 5.18 Inflamación granulomatosa. (A) Una sección de un ganglio linfático muestra varios granulomas, cada uno compuesto por un agregado de células epitelioides y rodeado de linfocitos. El granuloma en el centro muestra varias células gigantes multinucleadas. (B) Acontecimientos que dan lugar a la formación de los granulomas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, lo que ilustra el papel de las citocinas T_H1. En algunos trastornos granulomatosos (p. ej., la esquistosomiasis), los linfocitos T_H2 también contribuyen a las lesiones. No se ha demostrado el papel de los linfocitos T_H17 en la formación del granuloma. *(A, por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

booksmedicos.org

Citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+

En este tipo de reacción mediada por linfocitos T, los LTC CD8+ matan a las células diana que expresan el antígeno. La destrucción tisular llevada a cabo por los LTC puede ser un componente importante de algunas enfermedades mediadas por los linfocitos T, como la diabetes de tipo 1. Los LTC dirigidos contra los antígenos de histocompatibilidad de la superficie celular desempeñan un papel importante en el rechazo del injerto, que se expondrá más adelante. También intervienen en las reacciones contra los virus. En una célula infectada por un virus, los péptidos del virus son mostrados por moléculas de la clase I del CPH y el complejo es reconocido por el TCR de los linfocitos T CD8+. La muerte de las células infectadas lleva a la eliminación de la infección, pero, en algunos casos, es responsable del daño celular que la acompaña (p. ej., en la hepatitis vírica). Los linfocitos T CD8+ también producen citocinas, sobre todo IFN-γ, y participan en reacciones inflamatorias similares a las de la HTR, especialmente tras las infecciones víricas y la exposición a algunas sustancias por contacto.

RESUMEN

MECANISMOS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD MEDIADAS POR LINFOCITOS T

- *Inflamación mediada por citocinas:* los linfocitos T CD4+ se activan por la exposición a un antígeno proteico y se diferencian en linfocitos T_H1 y T_H17 efectores. La exposición posterior al antígeno da lugar a la secreción de citocinas. El IFN-γ activa a los macrófagos para que produzcan sustancias que causan daño tisular y promueven la fibrosis, y la IL-17 y otras citocinas reclutan leucocitos, lo que promueve la inflamación.
- La reacción inflamatoria clásica mediada por linfocitos T es la **hipersensibilidad de tipo retardado.** Las reacciones T_H1 crónicas asociadas a la activación del macrófago llevan a menudo a la formación de un granuloma.
- *Citotoxicidad mediada por linfocitos T:* los linfocitos T CD8+ citotóxicos (LTC) específicos frente a un antígeno reconocen a las células que expresan al antígeno diana y las matan. Los linfocitos T CD8+ también secretan IFN-γ.

Ahora que hemos descrito cómo puede causar el sistema inmunitario un daño tisular, volveremos a las enfermedades en las que fallan los mecanismos de control normales. Los prototipos de tales enfermedades son las enfermedades autoinmunitarias, que son el resultado del fracaso de la tolerancia frente a antígenos propios.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Autoinmunidad se refiere a las reacciones inmunitarias contra antígenos («propios»). Se estima que las enfermedades autoinmunitarias afectan a al menos del 1-2% de la población estadounidense. Las pruebas de que estas enfermedades son, de hecho, el resultado de reacciones autoinmunitarias son más convincentes que las de que son el resultado de otros tipos de reacciones. Por ejemplo, en muchos de estos trastornos se han identificado autoanticuerpos de afinidad alta, y en algunos casos se sabe que estos anticuerpos producen alteraciones patológicas. Hay, además, pruebas crecientes de la activación de linfocitos T autorreactivos patógenos en algunas de estas enfermedades. Además, modelos experimentales han resultado ser muy informativos al mostrar pruebas circunstanciales que apoyan la etiología autoinmunitaria. No obstante, es justo decir que, en muchos trastornos clasificados tradicionalmente como autoinmunitarios, esta etiología se sospecha pero no se ha demostrado.

Tabla 5.7 Enfermedades autoinmunitarias

Específicas de órgano	Sistémicas
Enfermedades mediadas por anticuerpos	
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Lupus eritematoso sistémico
Trombocitopenia autoinmunitaria	
Gastritis atrófica autoinmunitaria de la anemia perniciosa	
Miastenia grave	
Enfermedad de Graves	
Síndrome de Goodpasture	
Enfermedades mediadas por linfocitos T*	
Diabetes mellitus de tipo I	Artritis reumatoide
Esclerosis múltiple	Esclerosis sistémica (esclerodermia)† Síndrome de Sjögren†
Enfermedades de posible mecanismo autoinmunitario	
Enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)‡	
Cirrosis biliar primaria†	Panarteritis nudosa†
Hepatitis autoinmunitaria (crónica activa)	Miopatías inflamatorias†

*Se ha demostrado la participación de los linfocitos T en estos trastornos, pero también pueden participar anticuerpos en la lesión tisular.
†Se sospecha una base autoinmunitaria en estos trastornos, pero las pruebas en apoyo de esto no son fuertes.
‡Estos trastornos pueden deberse a respuestas inmunitarias excesivas a microbios entéricos comensales, autoinmunidad o una combinación de las dos.

Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser *específicas de órgano,* en cuyo caso las respuestas inmunitarias se dirigen contra un órgano o tipo de célula en particular y dan lugar a una lesión tisular localizada, o *sistémicas,* caracterizadas por lesiones en muchos órganos (tabla 5.7). En las enfermedades sistémicas debidas a inmunocomplejos y autoanticuerpos, las lesiones afectan principalmente a los tejidos conjuntivos y a los vasos sanguíneos de los órganos afectados. Por lo tanto, estas enfermedades se llaman a menudo *enfermedades del colágeno vascular* o *enfermedades del tejido conjuntivo,* aunque las reacciones inmunitarias no se dirijan específicamente contra los constituyentes del tejido conjuntivo ni los vasos sanguíneos.

Las personas normales no responden (toleran) sus propios antígenos, y la autoinmunidad se debe a un fracaso de la autotolerancia. Por lo tanto, comprender la patogenia de la autoinmunidad exige estar familiarizado con los mecanismos de la tolerancia inmunitaria normal.

Tolerancia inmunitaria

La tolerancia inmunitaria es un estado de falta de respuesta frente a un antígeno que se induce mediante la exposición de linfocitos específicos a ese antígeno. *Autotolerancia* se refiere a la falta de reactividad inmunitaria a los antígenos tisulares propios. Se generan miles de millones de receptores diferentes para el antígeno de forma aleatoria en los linfocitos T y B en desarrollo, y no es sorprendente que durante este proceso se produzcan receptores que puedan reconocer antígenos propios. Dado que estos antígenos no pueden esconderse del sistema inmunitario, debe haber un medio de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

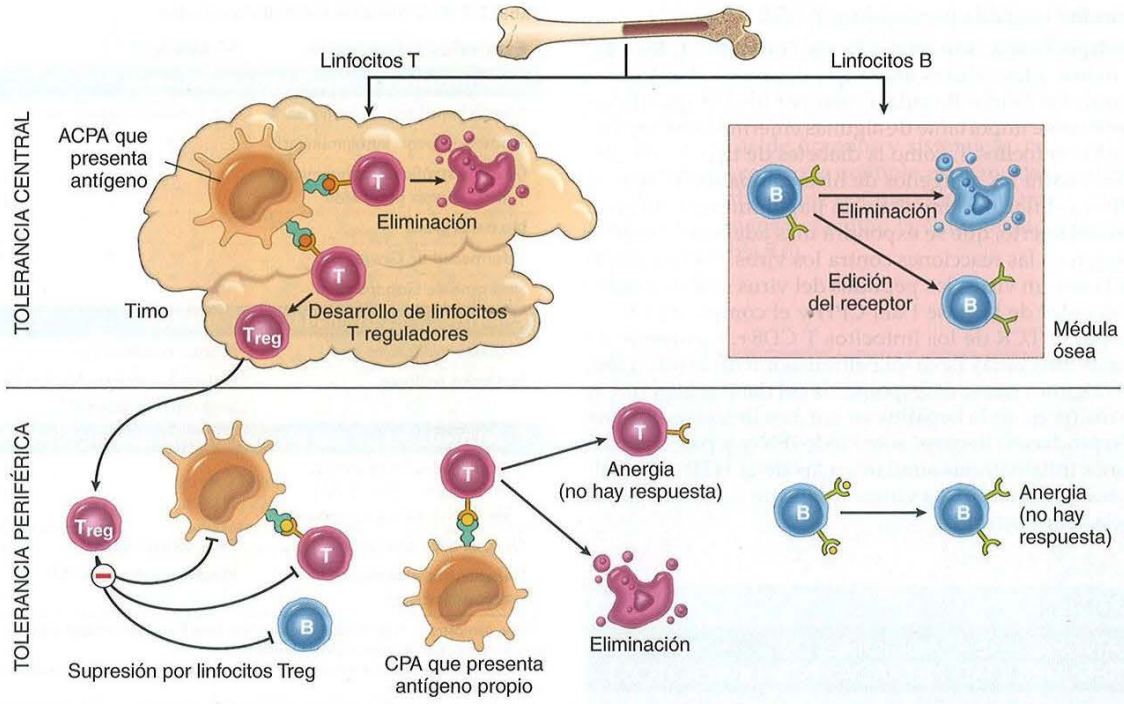


Figura 5.19 Mecanismos de tolerancia inmunitaria frente a antígenos propios. Se ilustran los principales mecanismos de la autotolerancia central y periférica en los linfocitos T y B. *CPA*, célula presentadora de antígeno; *linfocitos Treg*, linfocitos T reguladores.

eliminar o controlar a los linfocitos que reconocen lo propio. Varios mecanismos trabajan en concierto para eliminar la autorreactividad y así impedir reacciones inmunitarias contra los antígenos propios. Se consideran dos mecanismos amplios: *tolerancia central* y *tolerancia periférica* (fig. 5.19).

Tolerancia central

El principal mecanismo de la tolerancia central es la eliminación (muerte) inducida por el antígeno de los linfocitos T y B autorreactivos durante su maduración en los órganos linfoides centrales (generadores) (es decir, en el timo para los linfocitos T y en la médula ósea para los linfocitos B). En el timo se procesan muchos antígenos proteicos autógenos (propios) que son presentados por CPA tímicas. Cualquier linfocito T inmaduro que se encuentre con un antígeno propio sufre apoptosis (un proceso llamado *eliminación* o *selección negativa*), y los linfocitos T que completan su maduración están, por tanto, desprovistos de linfocitos autorreactivos. Un avance emocionante ha sido la identificación de una proteína llamada AIRE (regulador inmunitario), que estimula la expresión en el timo de algunos antígenos propios restringidos a los tejidos periféricos y es por ello crucial para la eliminación de linfocitos T inmaduros específicos frente a estos antígenos. Las mutaciones en el gen *AIRE* son la causa de una poliendocrinopatía autoinmunitaria (v. capítulo 20). No todos los linfocitos T inmaduros que ven antígenos propios en el timo son eliminados. Algunos linfocitos T CD4+ sobreviven y evolucionan a linfocitos T reguladores (descrito más adelante).

Los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios con elevada afinidad en la médula ósea también mueren por apoptosis. Otros linfocitos B autorreactivos no son eliminados, sino que sufren una segunda ronda de reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno y después expresan nuevos receptores que ya no son autorreactivos (un proceso llamado *edición del receptor*).

La tolerancia central es, sin embargo, imperfecta. No todos los antígenos propios están en el timo o la médula ósea, y por ello linfocitos portadores de receptores frente a tales autoantígenos escapan a la periferia. Los linfocitos autorreactivos que escapan a la selección negativa pueden infligir una lesión tisular a no ser que sean eliminados o silenciados en los tejidos periféricos.

Tolerancia periférica

Varios mecanismos silencian a posibles linfocitos T y B autorreactivos en los tejidos periféricos; estos se han definido mejor en el caso de los linfocitos T. Estos mecanismos incluyen los siguientes:

- *Anergia.* Este término se refiere a la inactivación funcional (en lugar de la muerte) de los linfocitos que induce el encuentro con antígenos bajo ciertas condiciones. Como se ha descrito anteriormente, la activación de los linfocitos T requiere dos señales: el reconocimiento del péptido antigénico asociado a moléculas del CPH en la CPA y un grupo de segundas señales coestimuladoras (p. ej., a través de moléculas B7) proporcionadas por la CPA. Si no se producen señales coestimuladoras, o si se une a su ligando un receptor inhibidor situado en el linfocito T (en lugar de un receptor coestimulador) cuando la célula se encuentra con un antígeno propio, el receptor del linfocito T se hace anérgico y no responde al antígeno. Como las moléculas coestimuladoras se expresan en baja cantidad o nada en absoluto en las CPA que presentan antígenos propios, el encuentro entre linfocitos T autorreactivos y antígenos propios en los tejidos puede dar lugar a la anergia.

  Se cree que si los linfocitos B maduros se encuentran con un antígeno propio en los tejidos periféricos, especialmente sin la presencia de linfocitos T colaboradores específicos, son incapaces de responder al antígeno. Los linfocitos B también expresan receptores inhibidores que pueden intervenir en

booksmedicos.org

la limitación de su activación y evitar respuestas frente a los antígenos propios.

- *Supresión por linfocitos T reguladores.* Una población de linfocitos T llamados *linfocitos T reguladores* actúa evitando reacciones inmunitarias contra antígenos propios. Los linfocitos T reguladores se desarrollan sobre todo en el timo, pero también pueden inducirse en los tejidos linfáticos periféricos. Los linfocitos T reguladores mejor definidos son los linfocitos CD4+ que expresan cantidades altas de CD25, la cadena α del receptor para la IL-2 y un factor de transcripción de la familia de cabeza de horquilla, llamado FOXP3. Son necesarios la IL-2 y FOXP3 para el desarrollo y mantenimiento de linfocitos T reguladores CD4+ funcionales. Las mutaciones del gen *FOXP3* dan lugar a una autoinmunidad grave en los seres humanos y los ratones; en los seres humanos, estas mutaciones son la causa de una enfermedad autoinmunitaria sistémica llamada *IPEX* (un acrónimo para alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y trastorno ligado al cromosoma X).

  Los mecanismos por los cuales los linfocitos T reguladores suprimen las respuestas inmunitarias no se han definido por completo, pero su actividad inhibidora puede estar mediada en parte por la secreción de citocinas inmunodepresoras como la IL-10 y el TGF-β, que inhiben la activación del linfocito y sus funciones efectoras. Los linfocitos T reguladores también expresan CTLA-4, que puede unirse a moléculas B7 presentes en las CPA y reducir su capacidad de activar a los linfocitos T a través del CD28.
- *Eliminación por apoptosis.* Los linfocitos T que reconocen antígenos propios pueden recibir señales que promueven su muerte por apoptosis. Se han propuesto dos mecanismos de eliminación de linfocitos T maduros, basados principalmente en estudios realizados en ratones. Se ha propuesto que si los linfocitos T reconocen antígenos propios, aumentan un miembro proapoptósico de la familia Bcl-2 llamado Bim, que desencadena la apoptosis por la vía mitocondrial (v. capítulo 2). Otro mecanismo de apoptosis tiene que ver con el receptor de muerte Fas (un miembro de la familia del receptor para el TNF), que puede unirse a su ligando coexpresado en la misma célula o en células vecinas. La importancia de esta vía de autotolerancia se ilustra en el descubrimiento de que las mutaciones de *FAS* son responsables de una enfermedad autoinmunitaria llamada *síndrome linfoproliferativo autoinmunitario* (SLPA), caracterizada por linfoadenopatía y producción de autoanticuerpos.
- Algunos antígenos propios están ocultos (secuestrados) al sistema inmunitario, porque los tejidos en los que se localizan estos antígenos no se comunican con la sangre ni la linfa. Como resultado, a no ser que se liberen en la circulación, estos antígenos no inducen respuestas inmunitarias y son prácticamente ignorados por el sistema inmunitario. Se cree que este es el caso de los antígenos que solo se encuentran en los testículos, el ojo y el encéfalo, todos los cuales se llaman *lugares con privilegio inmunitario* porque los antígenos localizados en estos lugares tienden a estar aislados del sistema inmunitario. Si se liberan los antígenos de estos tejidos, por ejemplo, como consecuencia de un traumatismo o infección, el resultado puede ser una respuesta inmunitaria que lleva a una inflamación tisular prolongada y una lesión. Este es el mecanismo propuesto para las orquitis y uveítis postraumáticas.

Mecanismos de autoinmunidad: principios generales

Ahora que hemos resumido los principales mecanismos de la autotolerancia, podemos preguntarnos cómo podrían romperse para dar lugar a la autoinmunidad patológica. Lamentablemente, no tenemos respuestas sencillas a esta pregunta y todavía quedan por determinar las causas subyacentes de la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias humanas. La mejor respuesta es que **la rotura de la autotolerancia y el desarrollo de la autoinmunidad se deben a los efectos combinados de los genes predisponentes, que influyen en la tolerancia del linfocito, y los factores ambientales, como las infecciones o la lesión tisular, que alteran la presentación de los antígenos propios y las respuestas frente a ellos** (fig. 5.20).

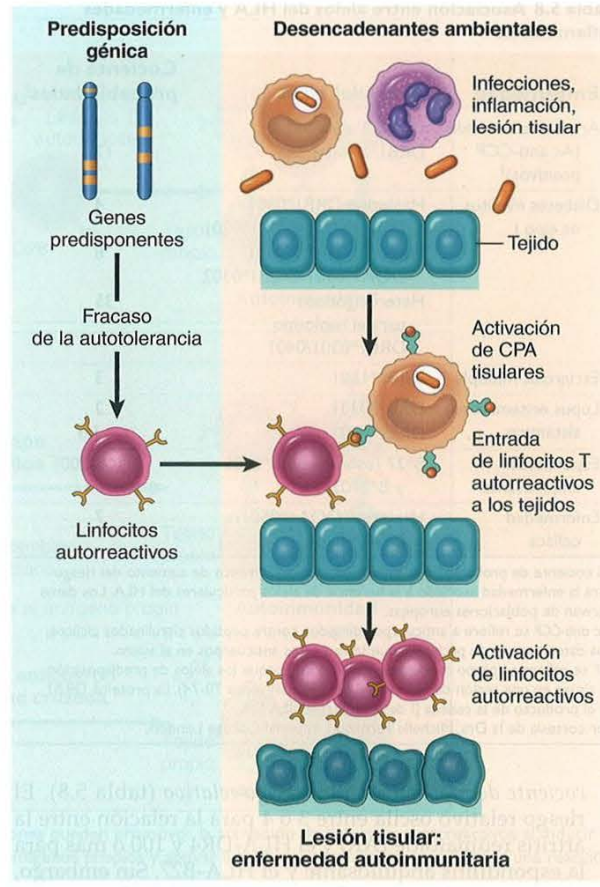


Figura 5.20 Patogenia de la autoinmunidad. La autoinmunidad se debe a múltiples factores, como los genes predisponentes que pueden interferir en la autotolerancia y los desencadenantes ambientales (como las infecciones, la lesión tisular y la inflamación) que promueven la entrada de linfocitos en los tejidos, la activación de linfocitos autorreactivos y el daño tisular.

Factores génicos en la autoinmunidad

La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son trastornos multigénicos complejos. Hay pruebas abundantes de que los genes heredados intervienen en el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias.

- Las enfermedades autoinmunitarias tienen tendencia a discurrir en familias, y hay una mayor incidencia de las mismas enfermedades en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos.
- Varias enfermedades autoinmunitarias están ligadas al locus del HLA, especialmente a los alelos de la clase II (HLA-DR, HLA-DQ). La frecuencia de una enfermedad en los sujetos con un alelo particular del HLA comparada con la de los que no han heredado ese alelo se llama

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 5.8 Asociación entre alelos del HLA y enfermedades inflamatorias

Enfermedad	Alelo del HLA	Cociente de probabilidades†
Artritis reumatoide (Ac anti-CCP positivos)‡	DRB1, 1 alelo SE¶	4
	DRB1, 2 alelos SE	12
Diabetes mellitus de tipo 1	Haplotipo DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	4
	Haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	8
	Heterocigóticos para el haplotipo DRB1*0301/0401	35
Esclerosis múltiple	DRB1*1501	3
Lupus eritematoso sistémico	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1,3
Espondilitis anquilosante	B*27 (sobre todo B*2705 y B*2702)	100-200
Enfermedad celíaca	Haplotipo DQA1*0501-DQB1*0201	7

†El cociente de probabilidades refleja valores aproximados de aumento del riesgo para la enfermedad asociado a la herencia de alelos particulares del HLA. Los datos derivan de poblaciones europeas.
‡*Ac anti-CCP* se refiere a anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados cíclicos. Los datos derivan de pacientes que tenían estos anticuerpos en el suero.
¶*SE* se refiere a *epítopo compartido*, llamado así porque los alelos de predisposición se sitúan en una región de la proteína DRB1 (posiciones 70-74). La proteína DRB1 es el producto de la cadena β de la molécula HLA DR.
Por cortesía de la Dra. Michelle Fernando, Imperial College London.

cociente de probabilidades o *riesgo relativo* (tabla 5.8). El riesgo relativo oscila entre 3 o 4 para la relación entre la artritis reumatoide (AR) y el HLA-DR4 y 100 o más para la espondilitis anquilosante y el HLA-B27. Sin embargo, aún no está claro cómo los genes del CPH influyen en el desarrollo de la autoinmunidad. Es notable que la mayoría de los sujetos con un alelo del CPH relacionado con la predisposición nunca sufran la enfermedad y, por el contrario, que sujetos sin el gen del CPH relevante puedan sufrirla. La expresión de un gen del CPH particular es, por lo tanto, solo una de las variables que contribuyen a la autoinmunidad.

- Los estudios de asociación pangenómicos (GWAS) y los estudios de ligamiento en familias han revelado que muchos polimorfismos génicos se asocian a diferentes enfermedades autoinmunitarias (tabla 5.9). Algunas de estas variantes génicas son específicas de ciertas enfermedades, pero muchas de las asociaciones se observan en múltiples trastornos, lo que indica que afectan a mecanismos generales de la regulación inmunitaria y la autotolerancia. Sin embargo, no se ha establecido el mecanismo por el cual la mayoría de estas variables génicas contribuyen a una enfermedad autoinmunitaria particular.

Papel de las infecciones, de la lesión tisular y de otros factores ambientales

Varios microbios, incluidos bacterias, micoplasmas y virus, se han considerado desencadenantes de la autoinmunidad. Los microbios pueden inducir reacciones autoinmunitarias por varios mecanismos (fig. 5.21):

- Las infecciones microbianas con la necrosis tisular resultante y la inflamación pueden estimular la expresión de moléculas coestimuladoras en las CPA en el tejido, lo que favorece así una rotura de la tolerancia del linfocito T y su consiguiente activación.
- Los virus y otros microbios pueden compartir epítopos con reactividad cruzada con antígenos propios, y por este motivo las respuestas inducidas por el microbio pueden extenderse a los tejidos propios, un fenómeno llamado *mimetismo molecular*. El mejor ejemplo de una reacción cruzada inmunitaria patogénica es la cardiopatía reumática, en donde una respuesta de anticuerpos contra los estreptococos muestra reactividad cruzada con antígenos cardíacos. Se desconoce si el mimetismo participa en las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes.

Recientemente, ha surgido un gran interés en la idea de que el desarrollo de la autoinmunidad está influido por la *flora*

Tabla 5.9 Algunas variantes génicas diferentes al HLA asociadas a enfermedades autoinmunitarias

Posible gen implicado	Enfermedades	Función propuesta de la proteína codificada y papel de mutación/polimorfismo en la enfermedad
Genes implicados en la regulación inmunitaria		
PTPN22	AR, DT1, EII	Tirosina fosfatasa de proteínas; puede afectar a las señales en los linfocitos y puede modificar de forma negativa la selección o activación de los linfocitos T autorreactivos
IL23R	EII, PS, EA	Receptor para la citocina IL-23 inductora de T_H17; puede alterar la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en linfocitos T_H17 efectores patogénicos
LTCA4	DT1, AR	Inhibe las respuestas del linfocito T al terminar la activación y promover la actividad de los linfocitos T reguladores; puede interferir en la autotolerancia
IL2RA	EM, DT1	Cadena α del receptor para la IL-2, que es un factor de crecimiento y supervivencia para los linfocitos T activados y reguladores; puede afectar al desarrollo de las células efectoras y/o la regulación de las respuestas inmunitarias
Genes implicados en las respuestas inmunitarias frente a los microbios		
NOD2	EII	Sensor citoplásmico de bacterias expresado en las células de Paneth y otras células intestinales; puede controlar la resistencia a bacterias comensales intestinales
ATG16	EII	Implicado en la autofagia; posible papel en la defensa contra los microbios y el mantenimiento de la función de barrera epitelial
IRF5, IFIH1	LES	Papel en la producción de IFN de tipo 1; el IFN de tipo 1 participa en la patogenia del LES (v. texto)

AR, artritis reumatoide; *DTI*, diabetes de tipo 1; *EA*, espondilitis anquilosante; *EII*, enfermedad inflamatoria intestinal; *EM*, esclerosis múltiple; *IFN*, interferón; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *PS*, psoriasis.
La probable conexión entre estos genes y varias enfermedades autoinmunitarias se ha definido mediante estudios de asociación pangenómicos (GWAS) y otros métodos de estudio de polimorfismos asociados a la enfermedad.
Adaptado de Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, et al: Unraveling the genetics of autoimmunity, *Cell* 140:791, 2010.

booksmedicos.org

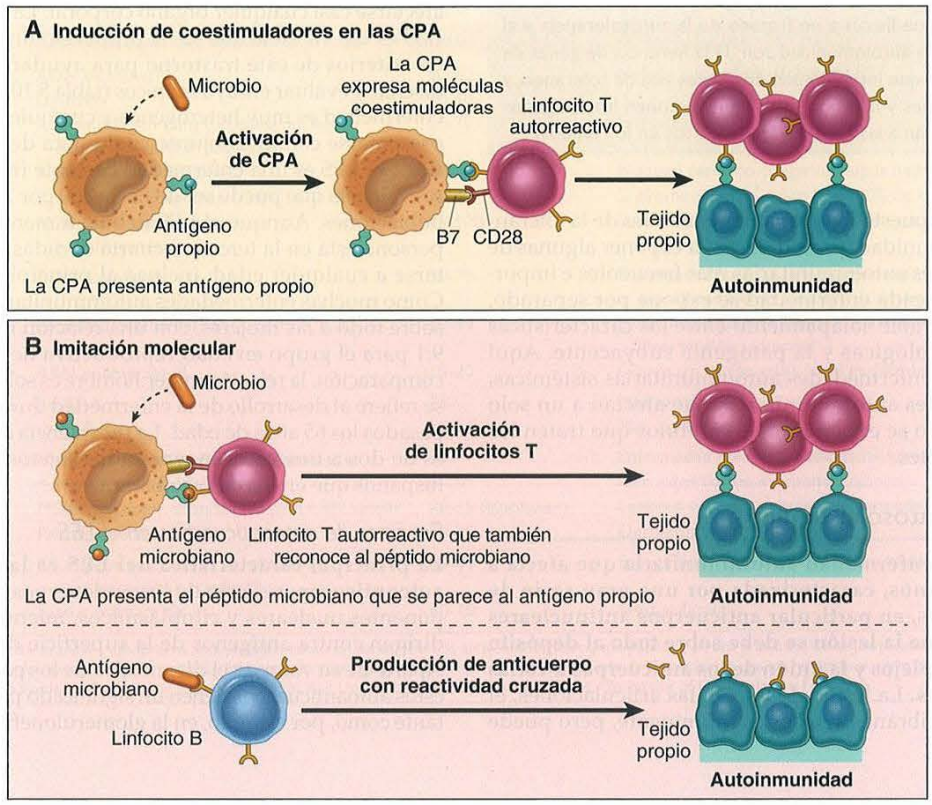


Figura 5.21 Papel propuesto de las infecciones en la autoinmunidad. Las infecciones pueden promover la activación de linfocitos autorreactivos al inducir la expresión de coestimuladores (A), o los antígenos microbianos pueden imitar a antígenos propios y activar a los linfocitos autorreactivos como una reacción cruzada (B).

microbiana (microbioma) normal de la piel y el intestino (el grupo diverso de microbios comensales que viven con nosotros en una relación simbiótica). Es posible que diferentes microbios comensales influyan en las proporciones relativas de linfocitos T reguladores y efectores, y modulen la respuesta del huésped hacia una activación aberrante o la alejen de ella. Sin embargo, aún no está claro qué microbios contribuyen a enfermedades específicas en los seres humanos, o si el microbioma puede manipularse para prevenir o tratar estos trastornos.

Las observaciones recientes que indican que las infecciones protegen paradójicamente a los sujetos de algunas enfermedades autoinmunitarias, sobre todo la diabetes de tipo 1, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn, han complicado el nexo entre los microbios y la autoinmunidad. Se desconocen los posibles mecanismos que subyacen a este efecto.

Además de las infecciones, la presentación de antígenos tisulares también puede estar alterada por varios cambios ambientales. Como se expondrá más adelante, la *radiación ultravioleta (UV)* causa la muerte celular y puede llevar a la exposición de antígenos nucleares, que desencadena respuestas inmunitarias patológicas en el lupus; este mecanismo es la explicación propuesta a la asociación entre las reactivaciones del lupus y la exposición a la luz solar. El *tabaco* es un factor de riesgo de AR, quizás porque conduce a una modificación química de los antígenos propios. La lesión tisular local por cualquier motivo puede llevar a la liberación de antígenos propios y a respuestas autoinmunitarias.

Finalmente, hay un fuerte *sesgo de sexo* en la autoinmunidad, de manera que muchas de estas enfermedades son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Se desconocen los mecanismos subyacentes, pero pueden tener relación con los efectos de las hormonas y otros factores.

La propia respuesta autoinmunitaria puede promover un mayor ataque autoinmunitario. La lesión tisular causada por una respuesta autoinmunitaria o cualquier otra causa puede llevar a la exposición de epítopos de antígenos propios que antes estaban ocultos pero que ahora son presentados a los linfocitos T de una forma inmunógena. La activación de tales linfocitos T autorreactivos se llama *propagación del epítopo*, porque la respuesta inmunitaria se extiende a epítopos que antes no eran reconocidos. Este es uno de los mecanismos que pueden contribuir a la cronicidad de las enfermedades autoinmunitarias.

RESUMEN

TOLERANCIA INMUNITARIA Y AUTOINMUNIDAD

- La tolerancia (falta de respuesta) a los antígenos propios es una propiedad fundamental del sistema inmunitario, y la rotura de la tolerancia es la base de las enfermedades autoinmunitarias.
  - *Tolerancia central:* los linfocitos T y B inmaduros que reconocen antígenos propios en los órganos linfoides centrales (generadores) mueren por apoptosis; en el linaje de los linfocitos B, parte de los linfocitos autorreactivos cambian a nuevos receptores para el antígeno que no son autorreactivos.
  - *Tolerancia periférica:* los linfocitos maduros que reconocen a los antígenos propios en los tejidos periféricos se vuelven inactivos (anérgicos), son suprimidos por los linfocitos T reguladores o mueren por apoptosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Los factores que llevan a un fracaso de la autotolerancia y al desarrollo de la autoinmunidad son: 1) la herencia de genes de predisposición que interrumpen diferentes vías de tolerancia, y 2) las infecciones y la lesión tisular que exponen los antígenos propios y activan a las CPA y a los linfocitos en los tejidos.

Tras haber expuesto los principios generales de la tolerancia y la autoinmunidad, procederemos a exponer algunas de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes e importantes. Aunque cada enfermedad se expone por separado, hay un considerable solapamiento entre las características clínicas y morfológicas y la patogenia subyacente. Aquí cubriremos las enfermedades autoinmunitarias sistémicas; las enfermedades autoinmunitarias que afectan a un solo sistema orgánico se expondrán en capítulos que traten los órganos relevantes.

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a múltiples órganos, caracterizada por una gran serie de autoanticuerpos, en particular anticuerpos antinucleares (ANA), en la que la lesión se debe sobre todo al depósito de inmunocomplejos y la unión de los anticuerpos a varias células y tejidos. La lesión de la piel, las articulaciones, el riñón y las membranas serosas es prominente, pero puede afectarse casi cualquier órgano corporal. La presentación del LES es tan variable que se ha propuesto un grupo complejo de criterios de este trastorno para ayudar a los médicos y diseñar y evaluar ensayos clínicos (tabla 5.10). Sin embargo, la enfermedad es muy heterogénea y cualquier paciente puede presentarse con un conjunto cualquiera de estas características. El LES es una enfermedad bastante frecuente, con una prevalencia que puede ser de hasta 400 por 100.000 en ciertas poblaciones. Aunque el LES debuta a menudo cuando una persona está en la tercera o cuarta décadas, puede manifestarse a cualquier edad, incluso al principio de la infancia. Como muchas enfermedades autoinmunitarias, el LES afecta sobre todo a las mujeres, con una relación mujer:hombre de 9:1 para el grupo en edad reproductiva de 17 a 55 años. En comparación, la relación mujer:hombre es solo de 2:1 en lo que se refiere al desarrollo de la enfermedad durante la infancia o pasados los 65 años de edad. La prevalencia de la enfermedad es de dos a tres veces mayor en los sujetos de raza negra e hispanos que en los de raza blanca.

Espectro de autoanticuerpos en el LES

La principal característica del LES es la producción de autoanticuerpos. Parte de los anticuerpos reconocen componentes nucleares y citoplásmicos, mientras que otros se dirigen contra antígenos de la superficie de los eritrocitos. Aparte de su valor en el diagnóstico de los pacientes con LES, estos autoanticuerpos tienen un significado patogénico importante como, por ejemplo, en la glomerulonefritis mediada por

Tabla 5.10 Criterios revisados para la clasificación del lupus eritematoso sistémico*

Criterio	Definición
Criterios clínicos	
Lupus cutáneo agudo	Exantema malar (eritema fijo, plano o elevado, en las eminencias malares), fotosensibilidad
Lupus cutáneo crónico	Exantema discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares
Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar sin otras causas
Úlceras orales o nasales	Úlceras orales o nasofaríngeas, habitualmente indoloras
Enfermedad articular	Sinovitis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
Serositis	Pleuritis (dolor pleurítico o roce o signo de derrame pleural), pericarditis
Trastorno renal	Proteinuria persistente > 0,5 g/24 h, o cilindros de eritrocitos
Trastorno neurológico	Convulsiones, psicosis, mielitis o neuropatía sin fármacos causantes ni otras causas conocidas
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
Leucopenia o linfopenia	Leucopenia: $< 4 \times 10^9$ células/l (4.000 células/mm^3) totales en dos o más ocasiones, *o* Linfopenia: $< 1{,}5 \times 10^9$ células/l (1.500 células/mm^3) en dos o más ocasiones
Trombocitopenia	Trombocitopenia: $< 100 \times 10^9$ células/l (100×10^3 células/mm^3) sin fármacos causales ni otros trastornos
Criterios inmunológicos	
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Título anómalo de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia
Anticuerpos anti-ADNbc	Título anómalo
Anticuerpo anti-Sm	Presencia de anticuerpos frente a antígeno nuclear Sm
Anticuerpos antifosfolipídicos	Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolipídicos basado en: 1) una concentración sérica anómala de anticuerpos IgG o IgM anti-cardiolipina; 2) una prueba positiva de anticoagulante lúpico usando una prueba estándar, o 3) una falsa prueba serológica positiva de sífilis que se sabe que permanece positiva durante al menos 6 meses y confirmada con una prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* o de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente negativa
Complemento bajo	C3, C4 o CH50 bajos
Prueba de Coombs directa	Análisis de anticuerpos contra eritrocitos sin signos clínicos de anemia hemolítica

*Esta clasificación la propuso inicialmente en 1997 el American College of Rheumatology con la intención de identificar a pacientes en estudios clínicos. Las Systemic Lupus International Collaborating Clinics la actualizaron en 2012. Al paciente se le clasifica como afectado por LES si están presentes cuatro de los criterios clínicos e inmunológicos en cualquier momento (no necesariamente a la vez), incluido al menos uno clínico y uno inmunológico. Se han omitido algunos detalles de la tabla.
Modificado de Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64:2677, 2012.

booksmedicos.org

Tabla 5.11 Autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Enfermedad	Especificidad del autoanticuerpo	Positividad (%)	Asociaciones morbosas
Lupus eritematoso sistémico (LES)	ADN bicatenario	40-60	Nefritis; específicos frente al LES
	U1-RNP	30-40	
	Antígeno Smith (Sm) (proteína nuclear de partículas RNP pequeñas)	20-30	Específicos frente al LES
	Nucleoproteína Ro (SS-A)	30-50	Bloqueo cardíaco congénito; lupus neonatal
	Complejos fosfolípido-proteína (anti-PL)	30-40	Síndrome antifosfolipídico (en ~10% de los pacientes con LES)
	Múltiples antígenos nucleares («ANA genéricos»)	95-100	Encontrados en otras enfermedades autoinmunitarias, inespecíficos
Esclerosis sistémica	ADN topoisomerasa I	30-70	Enfermedad cutánea difusa, enfermedad pulmonar; específicos frente a esclerosis sistémica
	Proteínas centroméricas (CENP) A, B, C	20-40	Enfermedad cutánea limitada, pérdida isquémica de dedos, hipertensión pulmonar
	ARN polimerasa III	15-20	Comienzo agudo, crisis renal esclerodérmica, cáncer
Síndrome de Sjögren	Ro/SS-A	75	Más sensible
	La/SS-B	50	Más específico
Miositis autoinmunitaria	Histidilo aminoacilo-ARNt sintetasa, Jo1	25	Enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud
	Antígeno nuclear Mi-2	5-10	Dermatomiositis, exantema cutáneo
	MDA5 (receptor citoplásmico para ARN vírico)	20-35 (japoneses)	Lesiones cutáneas vasculares, enfermedad pulmonar intersticial
	Proteína nuclear TIF1γ	15-20	Dermatomiositis, cáncer
Artritis reumatoide	CCP (péptidos cíclicos citrulinados); varias proteínas citrulinadas	60-80	Específicos frente a artritis reumatoide
	Factor reumatoide	60-70	Inespecíficos

Los anticuerpos antinucleares (ANA) «genéricos», que pueden reaccionar contra muchos antígenos nucleares, son positivos en una gran fracción de los pacientes con LES, pero también son positivos en otras enfermedades autoinmunitarias. *Porcentaje de positividad* se refiere al porcentaje aproximado de los pacientes con un resultado positivo de cada anticuerpo. Tabla compilada con la ayuda del Dr. Antony Rosen, Johns Hopkins University, y del Dr. Andrew Gross, University of California San Francisco.

inmunocomplejos tan típica de esta enfermedad. También se encuentran autoanticuerpos en otras enfermedades autoinmunitarias, muchas de las cuales tienden a asociarse a tipos específicos de autoanticuerpos (tabla 5.11).

Anticuerpos antinucleares

Los ANA pueden agruparse en cuatro categorías: 1) anticuerpos frente al ADN; 2) anticuerpos frente a las histonas; 3) anticuerpos frente a proteínas diferentes a las histonas unidas al ARN, y 4) anticuerpos frente a antígenos nucleolares. El método más utilizado para detectar ANA es la inmunofluorescencia indirecta, que puede identificar anticuerpos que se unen a varios antígenos nucleares, incluidos el ADN, el ARN y las proteínas (llamados en conjunto *ANA genéricos*). El patrón de fluorescencia nuclear indica el tipo de anticuerpo presente en el suero del paciente. Se reconocen varios patrones básicos (fig. 5.22):

- Un patrón de tinción *homogéneo* o *difuso* suele reflejar la presencia de anticuerpos frente a la cromatina, las histonas y en ocasiones el ADN bicatenario.
- Un patrón de tinción *anular* o *periférico* es con frecuencia indicativo de anticuerpos frente al ADN bicatenario y a veces a proteínas de la cubierta nuclear.
- Un patrón *centromérico* es indicativo de anticuerpos específicos frente a los centrómeros. Este patrón se observa a menudo en pacientes con esclerosis sistémica.
- Un *patrón moteado* se refiere a la presencia de motas uniformes o de tamaño variable. Este es uno de los patrones más frecuentemente observados de fluorescencia y, por lo tanto, el menos específico. Refleja la presencia de anticuerpos frente a constituyentes nucleares diferentes al ADN como el antígeno Sm, la ribonucleoproteína y los antígenos reactivos SS-A y SS-B.
- Un patrón *nucleolar* se refiere a la presencia de algunas manchas definidas de fluorescencia dentro del núcleo y representa anticuerpos frente al ARN. Este patrón se describe con más frecuencia en pacientes con esclerosis sistémica.

Los patrones de fluorescencia no son absolutamente específicos de tipo de anticuerpo, y, como puede haber muchos autoanticuerpos, son frecuentes las combinaciones de patrones. Se están realizando intentos de sustituir los análisis microscópicos por análisis cuantitativos de anticuerpos frente a antígenos nucleares específicos y otros antígenos. De hecho, pueden detectarse anticuerpos frente al ADN bicatenario y el también conocido como «antígeno Smith (Sm)» mediante análisis más cuantitativos y son prácticamente diagnósticos del LES. No obstante, el patrón de tinción tiene valor diagnóstico y la prueba se sigue utilizando.

Otros autoanticuerpos

Además de los ANA, los pacientes con lupus tienen otros autoanticuerpos. Algunos se dirigen contra células sanguíneas, como los eritrocitos, las plaquetas y los linfocitos. Hay *anticuerpos antifosfolipídicos* en el 30-40% de los pacientes con lupus. En realidad, se dirigen contra epítopos de varias proteínas plasmáticas que se revelan cuando las proteínas forman complejos con fosfolípidos. Los anticuerpos contra el complejo fosfolípido-glucoproteína β_2 también se unen al antígeno cardiolipina, usado en el estudio serológico de la sífilis, y, por lo tanto, los pacientes con lupus pueden tener un falso resultado positivo de sífilis. Como estos anticuerpos se unen a los fosfolípidos, pueden prolongar el tiempo de tromboplastina parcial, una prueba de la coagulación de laboratorio que requiere fosfolípidos. Por lo tanto, a estos anticuerpos se les denomina a veces *anticoagulante lúpico*. A pesar de los retrasos observados en la coagulación en el laboratorio, los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos tienen complicaciones relacionadas con una coagulación excesiva (un estado hipercoagulable), como la trombosis (v. capítulo 4).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

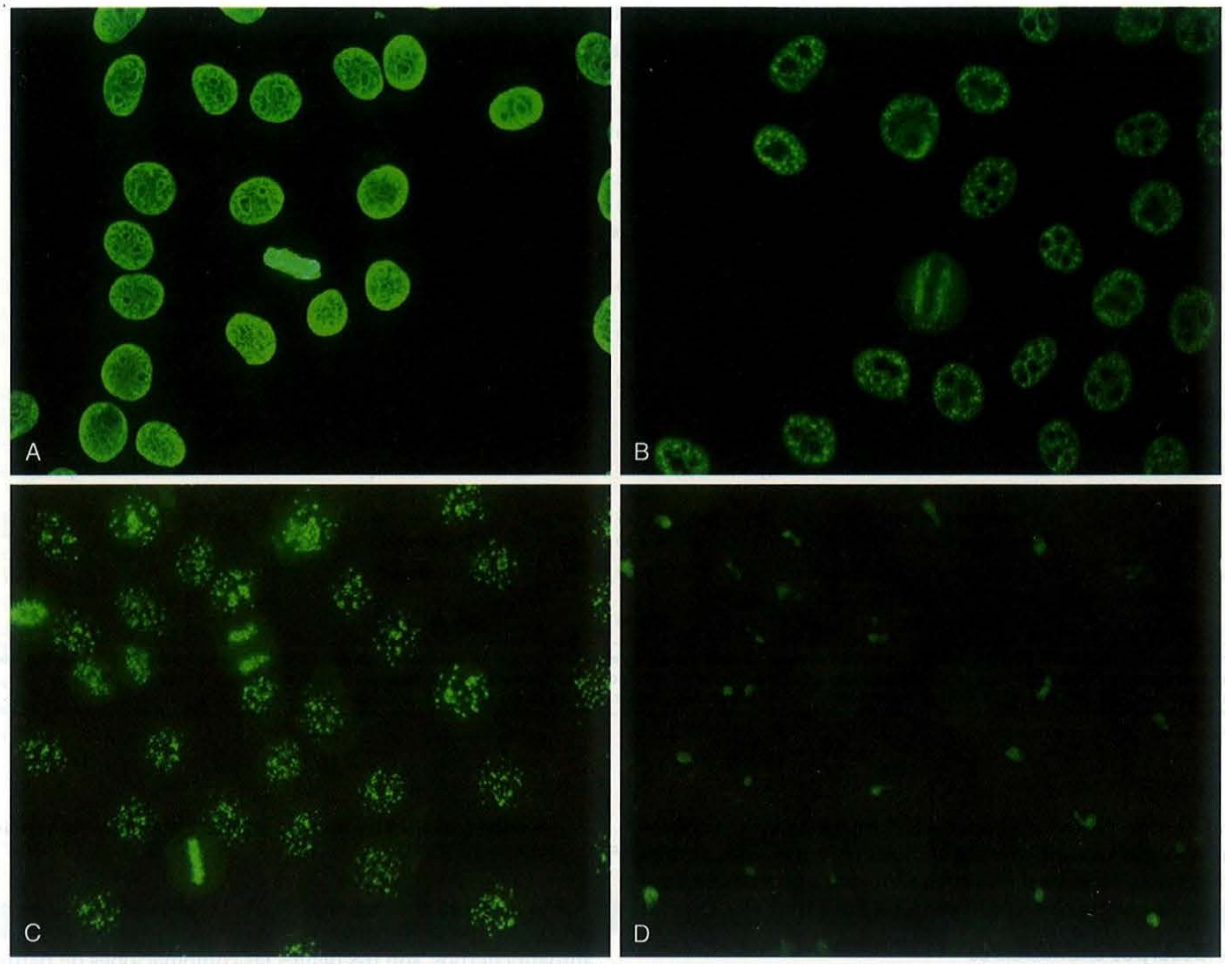


Figura 5.22 Patrones de tinción de los anticuerpos antinucleares. (A) La tinción homogénea o difusa de los núcleos es típica de los anticuerpos reactivos frente al ADNbc, los nucleosomas y las histonas, y es frecuente en el LES. (B) Se observa un patrón moteado con anticuerpos contra varios antígenos nucleares, incluidos Sm y RNP. (C) El patrón de tinción de los anticuerpos contra el centrómero se observa en algunos casos de esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren y otras enfermedades. (D) Un patrón nucleolar es típico de los anticuerpos contra proteínas nucleolares. *(Tomado de Wiik AS, Høier-Madsen M, Forslid J, et al: Antinuclear antibodies: a contemporary nomenclature using HEp-2 cells.* J Autoimm *35:276, 2010.)*

Patogenia

El defecto fundamental en el LES es un fallo en los mecanismos que mantienen la autotolerancia. Aunque sigue sin conocerse qué causa este fracaso de la autotolerancia, como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, intervienen factores génicos y ambientales.

Factores génicos

Muchas pruebas apoyan la predisposición génica al LES.

- *Asociación familiar.* Los miembros de las familias tienen un mayor riesgo de sufrir LES, y hasta el 20% de los familiares de primer grado no afectados tienen autoanticuerpos. Hay una mayor concordancia entre gemelos monocigóticos (25%) que entre gemelos dicigóticos (1-3%).
- *Asociación al HLA.* El riesgo relativo de las personas con HLA-DR2 o HLA-DR3 es de 2 a 3, y si están presentes los dos haplotipos, el riesgo es de en torno a 5.
- *Otros genes.* Se ven deficiencias genéticas de las proteínas del complemento de la vía clásica, especialmente de C1q, C2 o C4, en alrededor del 10% de los pacientes con LES. Las deficiencias del complemento pueden dar lugar a una eliminación defectuosa de los inmunocomplejos y de las células apoptósicas, y a un fallo de la tolerancia del linfocito B. Se ha descrito un polimorfismo en el receptor para el Fc inhibidor, FcγRIIb, en algunos pacientes; esto puede contribuir a un control inadecuado de la activación del linfocito B. Se ha implicado a más genes mediante estudios de asociación pangenómicos, pero su contribución al desarrollo de la enfermedad sigue sin estar clara.

Factores ambientales

Hay muchas indicaciones de que los factores ambientales también participan en la patogenia del LES.

- La exposición a la luz UV exacerba la enfermedad en muchos sujetos. La radiación UV puede inducir la apoptosis y también alterar el ADN y hacerlo inmunógeno, quizás

booksmedicos.org

al potenciar su reconocimiento por los TLR. Además, la luz UV puede modular la respuesta inmunitaria, por ejemplo, al estimular a los queratinocitos a producir IL-1, una citocina que promueve la inflamación.

- El sesgo sexual del LES es atribuible en parte a las acciones de las hormonas sexuales y en parte a los genes situados en el cromosoma X, independiente de los efectos hormonales.
- Fármacos como la hidralacina, la procainamida y la D-penicilamina pueden inducir un trastorno similar al LES.

Factores inmunitarios

Estudios recientes realizados en modelos animales y pacientes han revelado varias aberraciones inmunitarias que, en conjunto, pueden dar lugar a una activación persistente e incontrolada de linfocitos autorreactivos.

- El fallo en la autotolerancia de los linfocitos B se debe a una eliminación defectuosa de linfocitos B autorreactivos en la médula ósea o a defectos en los mecanismos de tolerancia periférica.
- Linfocitos T colaboradores CD4+ específicos frente a antígenos del nucleosoma también escapan a la tolerancia y contribuyen a la producción de autoanticuerpos patógenos de alta afinidad. Los autoanticuerpos en el LES muestran características de anticuerpos dependientes de linfocitos T producidos en los centros germinales y se ha detectado un número aumentado de linfocitos T colaboradores foliculares en la sangre de los pacientes con LES.
- Interferones de tipo 1. Las células sanguíneas muestran una firma molecular llamativa que indica la exposición al interferón α (IFN-α), un interferón de tipo I que producen principalmente las CD plasmocitoides. Algunos estudios han demostrado que tales células procedentes de los pacientes con LES producen cantidades anormalmente grandes de IFN-α.
- Señales de los TLR. Estudios realizados en modelos animales han demostrado que los TLR que reconocen el ADN y el ARN, sobre todo TLR9 que reconoce el ADN y TLR7 que reconoce el ARN, producen señales que activan a los linfocitos B específicos frente a antígenos nucleares propios.
- Otras citocinas que podrían desempeñar algún papel en la activación descontrolada del linfocito B son el miembro de la familia de TNF BAFF, que promueve la supervivencia de los linfocitos B. En algunos pacientes y modelos animales, se ha descrito una mayor producción de BAFF, y esto ha llevado a obtener un éxito modesto con un anticuerpo que bloquea BAFF como tratamiento del LES.

Un modelo de la patogenia del LES

Queda claro, a partir de esta exposición, que las anomalías inmunitarias en el LES, demostradas y propuestas, son variadas y complejas. No obstante, podemos intentar sintetizar los resultados procedentes de los estudios en seres humanos y los modelos animales en un modelo hipotético de la patogenia del LES (fig. 5.23). La radiación UV y otros factores lesivos ambientales conducen a la apoptosis de las células. La eliminación inadecuada de los núcleos de estas células da lugar a una gran carga de antígenos nucleares. Anomalías subyacentes en los linfocitos B y T son responsables de la tolerancia defectuosa, debido a las cuales los linfocitos autorreactivos sobreviven y permanecen funcionales. Estos linfocitos son estimulados por antígenos nucleares propios y se producen anticuerpos contra los antígenos. Los complejos antígeno-anticuerpo se unen a los receptores para el Fc situados en los linfocitos B y las células dendríticas, y pueden ser interiorizados. Los componentes de los ácidos nucleicos se unen a

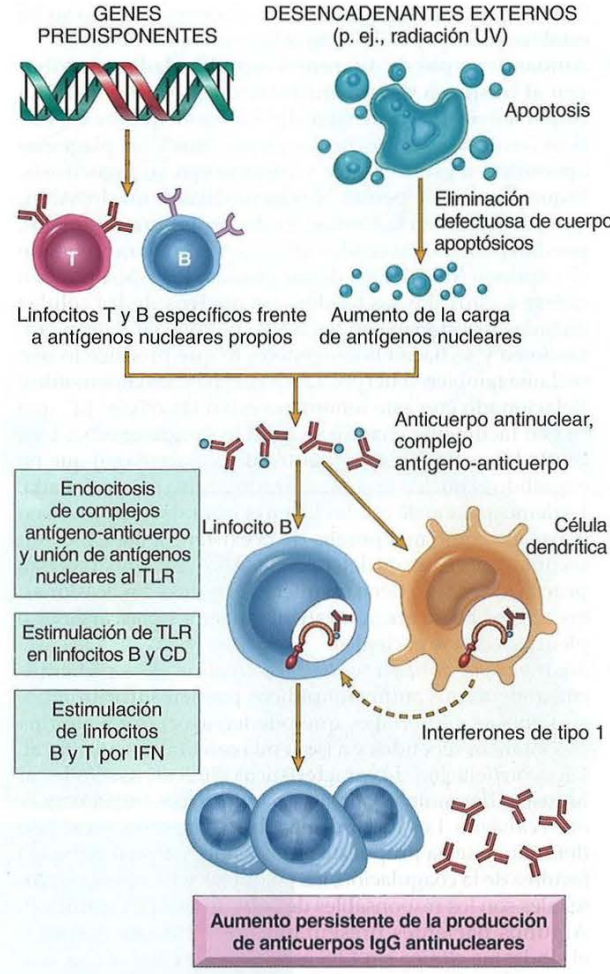


Figura 5.23 Modelo de la patogenia del lupus eritematoso sistémico. En este modelo hipotético, los genes predisponentes interfieren en el mantenimiento de la autotolerancia, y desencadenantes externos llevan a la persistencia de los antígenos nucleares. El resultado es una respuesta de anticuerpos contra antígenos nucleares propios, que se amplifica por la acción de los ácidos nucleicos sobre las células dendríticas (CD) y los linfocitos B, y la producción de interferones de tipo 1. *TLR*, receptores de tipo *Toll*.

los TLR y estimulan a los linfocitos B para que produzcan más autoanticuerpos. El estímulo del TLR activa también a las células dendríticas para que produzcan interferones y otras citocinas, que potencian la respuesta inmunitaria y causan más apoptosis. El resultado neto es un ciclo de liberación de antígeno y activación inmunitaria que da lugar a la producción de autoanticuerpos de alta afinidad.

Mecanismos de lesión tisular

Diferentes autoanticuerpos son la causa de la mayoría de las lesiones del LES.

- **La mayoría de las lesiones sistémicas se deben a los inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).** Pueden detectarse complejos ADN-anti-ADN en los glomérulos y los vasos sanguíneos pequeños. Las concentraciones séricas bajas de complemento (secundarias al consumo de proteínas del complemento) y los depósitos granulares de complemento e inmunoglobulinas en los glomérulos apoyan adicionalmente la naturaleza asociada a inmunocomplejos de la enfermedad. También se ven con frecuencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

infiltrados de linfocitos T en los riñones, pero no se ha establecido el papel de estas células en la lesión tisular.

- **Autoanticuerpos de diferentes especificidades contribuyen al trastorno y las manifestaciones clínicas del LES (hipersensibilidad de tipo II).** Autoanticuerpos específicos frente a los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas opsonizan a estas células y promueven su fagocitosis, lo que provoca citopenias. No hay pruebas de que los ANA, que participan en la formación de los inmunocomplejos, puedan penetrar en células intactas. Sin embargo, cuando se exponen los núcleos de las células, los ANA pueden unirse a ellos. En los tejidos, los núcleos de las células dañadas reaccionan con los ANA, pierden su patrón cromatínico y se hacen homogéneos, lo que produce lo que se llama también «cuerpos LE» o cuerpos hematoxinófilos. Relacionado con este fenómeno están las *células LE*, que se ven fácilmente cuando se agita la sangre *in vitro*. Una célula LE es un fagocito (neutrófilo o macrófago) que ha engullido el núcleo desnaturalizado de una célula dañada. La demostración de células LE en el laboratorio se usaba en el pasado como una prueba de la existencia del LES. Con las nuevas técnicas de detección de ANA, sin embargo, esta prueba ahora solo tiene un interés histórico. En ocasiones, las células LE se encuentran en derrames pericárdicos o pleurales de los pacientes.
- *Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos*. Los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos pueden sufrir trombosis venosas y arteriales, que pueden asociarse a abortos espontáneos repetidos y a isquemia cerebral u ocular focal. Esta constelación de características clínicas, asociadas al lupus, se denomina *síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos secundario*. Los mecanismos de la trombosis no se han definido, y se ha propuesto que los anticuerpos contra los factores de la coagulación, las plaquetas y las células endoteliales son los responsables de la trombosis (v. capítulo 4). Algunos pacientes presentan estos autoanticuerpos y el síndrome clínico sin LES asociado. De ellos se dice que tienen el *síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos primario* (v. capítulo 4).
- Las *manifestaciones neuropsiquiátricas* del LES se han atribuido a anticuerpos que atraviesan la barrera hematoencefálica y reaccionan con neuronas o receptores para varios neurotransmisores. Sin embargo, esto no se ha establecido en todos los casos, y mecanismos relacionados con otros factores inmunitarios, como las citocinas, podrían subyacer a la disfunción cognitiva y a otras anomalías del SNC que se asocian al LES.

Tabla 5.12 Manifestaciones clínico-patológicas del lupus eritematoso sistémico

Manifestaciones clínicas	Prevalencia en pacientes (%)*
Hematológicas	100
Artritis, artralgia o mialgia	80-90
Cutáneas	85
Fiebre	55-85
Astenia	80-100
Pérdida de peso	60
Renal	50-70
Neuropsiquiátricas	25-35
Pleuritis	45
Pericarditis	25
Digestivas	20
Fenómeno de Raynaud	15-40
Oculares	5-15
Neuropatía periférica	15

*Los porcentajes son aproximados y pueden variar con la edad, la etnia y otros factores.
Tabla compilada con la ayuda del Dr. Meenakshi Jolly, Rush Medical Center, Chicago.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos en el LES son sumamente variables. La frecuencia de afectación de cada órgano se muestra en la tabla 5.12. Las lesiones más características se deben al depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos, los riñones, el tejido conjuntivo y la piel.

Vasos sanguíneos. Puede haber en cualquier tejido una vasculitis necrosante aguda que afecta a los capilares, las arterias pequeñas y las arteriolas. La arteritis lleva a una necrosis fibrinoide de las paredes vasculares. En las fases crónicas, los vasos sufren un engrosamiento fibroso con un estrechamiento de la luz.

Riñón. Hasta el 50% de los pacientes con LES tienen una afectación renal con relevancia clínica, y el riñón casi siempre muestra signos de alteración si se examina con microscopia electrónica e inmunofluorescencia. La afectación renal toma varias formas, todas asociadas al depósito de inmunocomplejos dentro de los glomérulos. De acuerdo con la clasificación aceptada actualmente, se reconocen seis patrones de enfermedad glomerular. Debe señalarse que hay un solapamiento dentro de estas clases y que las lesiones pueden pasar de una clase a otra con el tiempo. De este modo, es difícil determinar el porcentaje exacto de pacientes con cada una de las seis clases de lesiones. Baste decir que la clase I es la menos frecuente y que la clase IV es el patrón más frecuente.

- La **nefritis lúpica mesangial mínima** (clase I) es muy infrecuente y se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos en el mesangio, identificados mediante inmunofluorescencia y microscopia electrónica, pero sin cambios estructurales en la microscopia óptica.
- La **nefritis lúpica proliferativa mesangial** (clase II) se caracteriza por una proliferación de células mesangiales, acompañada a menudo de una acumulación de matriz mesangial y depósitos mesangiales granulares de inmunoglobulinas y complemento sin afectación de los capilares glomerulares.
- La **nefritis lúpica focal** (clase III) se define por la afectación de menos del 50% de todos los glomérulos. Las lesiones pueden ser segmentarias (afectando solo a una porción del glomérulo) o globales (afectando a todo el glomérulo). Los glomérulos afectados pueden exhibir tumefacción y proliferación de células endoteliales y mesangiales asociada a la acumulación de leucocitos, necrosis capilar y trombos hialinos. A menudo, hay además una proliferación extracapilar asociada a necrosis focal y formación de semilunas (fig. 5.24A). La presentación clínica va desde una hematuria y proteinuria leves a una insuficiencia renal aguda. Los cilindros de eritrocitos en la orina son frecuentes cuando la enfermedad está activa. Algunos pacientes progresan a una glomerulonefritis difusa. Las lesiones inflamatorias activas (o proliferativas) pueden curarse completamente o culminar en una cicatriz glomerular global o segmentaria crónica.
- La **nefritis lúpica difusa** (clase IV) es la forma más frecuente y grave de nefritis lúpica. Las lesiones son idénticas a las de la clase III, pero difieren en extensión; en la nefritis lúpica difusa, la mitad o más de los glomérulos están afectados. Los glomérulos afectados muestran una proliferación de células endoteliales, mesangiales y epiteliales (fig. 5.24B), y estas últimas producen

booksmedicos.org

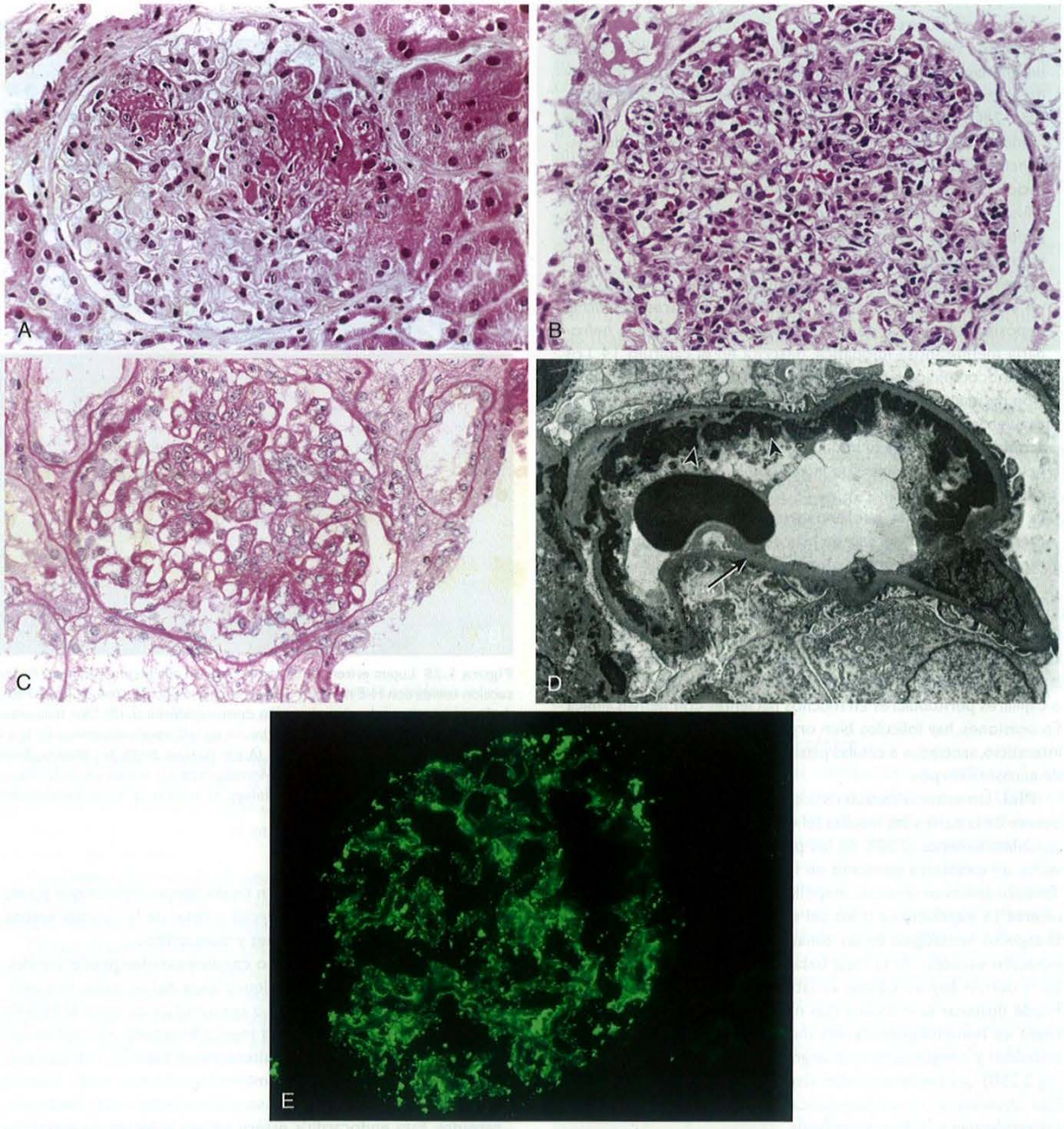


Figura 5.24 Nefritis lúpica. (A) Glomerulonefritis proliferativa focal, con dos lesiones necrosantes focales a las 11 y las 2 horarias (tinción con H-E). La proliferación extracapilar no es llamativa en este caso. (B) Glomerulonefritis proliferativa difusa. Obsérvese el incremento acentuado de la celularidad a lo largo del glomérulo (tinción con H-E). (C) Nefritis lúpica mostrando un glomérulo con varias lesiones en «asa de alambre» que representan depósitos subendoteliales extensos de inmunocomplejos (tinción con ácido peryódico de Schiff). (D) Microfotografía electrónica de un asa capilar glomerular renal de un paciente con nefritis por LES. Los depósitos subendoteliales densos *(puntas de flechas)* en la membrana basal *(flecha)* corresponden a «asas de alambre» observadas con microscopia óptica. (E) Depósito de anticuerpos IgG en un patrón granular, detectado mediante inmunofluorescencia. *(A a C, por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. D, por cortesía del Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas. E, por cortesía de la Dra. Jean Olson, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

semilunas celulares que llenan el espacio de Bowman. Los depósitos subendoteliales de inmunocomplejos pueden crear un engrosamiento circunferencial de la pared capilar, formando estructuras en «asa de alambre» en la microscopia óptica (fig. 5.24C). Los inmunocomplejos pueden detectarse fácilmente mediante microscopia electrónica (fig. 5.24D) e inmunofluorescencia (fig. 5.24E). Las lesiones pueden progresar a la cicatrización de los glomérulos. Los pacientes con glomerulonefritis difusa suelen estar sintomáticos y muestran hematuria así como proteinuria. La hipertensión y la insuficiencia renal de leve a intensa son también frecuentes.

- La **nefritis lúpica membranosa** (clase V) se caracteriza por un engrosamiento difuso de las paredes capilares debido al depósito subepitelial de inmunocomplejos, similar a la nefropatía membranosa idiopática, descrita en el capítulo 14. Los inmunocomplejos suelen acompañarse de una mayor producción de material similar a la membrana basal, lo que da lugar a «agujeros» y «*spikes*» en las tinciones de plata. Esta lesión suele acompañarse de una proteinuria acentuada o de un síndrome nefrótico y puede ocurrir a la vez que la nefritis lúpica focal o difusa.
- La **nefritis lúpica esclerosante avanzada** (clase VI) se caracteriza por esclerosis de más del 90% de los glomérulos y representa una nefropatía terminal.

Con frecuencia, hay cambios en el **intersticio y los túbulos.** En casos infrecuentes, las lesiones tubulointersticiales pueden ser la anomalía dominante. Hay inmunocomplejos delimitados similares a los de los glomérulos en las membranas basales tubulares o capilares peritubulares en muchos pacientes con nefritis lúpica. En ocasiones, hay folículos bien organizados de linfocitos B en el intersticio, asociados a células plasmáticas que pueden ser fuente de autoanticuerpos.

Piel. Un eritema característico afecta a la cara a lo largo del puente de la nariz y las mejillas (el **exantema en mariposa**) en aproximadamente el 50% de los pacientes, pero también puede verse un exantema parecido en las extremidades y el tronco. También aparecen urticaria, ampollas, lesiones maculopapulosas y úlceras. La exposición a la luz del sol incita o acentúa el eritema. El aspecto histológico de las zonas afectadas es el de una degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis (fig. 5.25A). En la dermis hay un edema variable e inflamación perivascular. Puede destacar la vasculitis con necrosis fibrinoide. La microscopia de inmunofluorescencia muestra depósitos de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica (fig. 5.25B), que también pueden identificarse en la piel no afectada. Esta observación no es diagnóstica del LES y se ve a veces en la esclerodermia y la dermatomiositis.

Articulaciones. La afectación articular suele corresponder a una sinovitis no erosiva con escasa deformidad, lo que contrasta con la artritis reumatoide.

Sistema nervioso central. Aunque en el pasado se señaló que las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES podían deberse a una vasculitis aguda, en estudios histológicos realizados en el sistema nervioso de estos pacientes pocas veces se identifica una vasculitis significativa. En cambio, a veces se observa una oclusión no inflamatoria de los vasos pequeños por una proliferación de la íntima, que puede deberse al daño endotelial causado por autoanticuerpos o inmunocomplejos.

Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas. La inflamación del recubrimiento seroso puede ser aguda, subaguda o crónica. Durante la fase aguda, las superficies mesoteliales están cubiertas a veces de exudado fibrinoso. Más tarde se engruesan, se

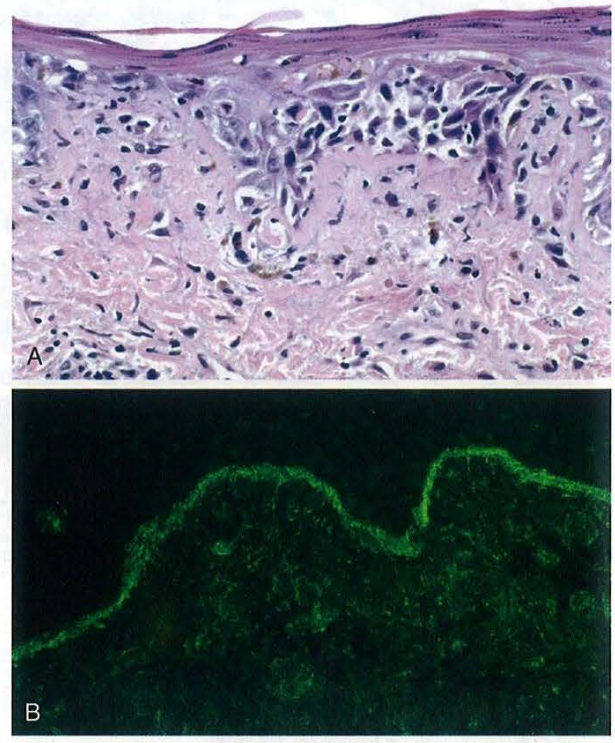


Figura 5.25 Lupus eritematoso sistémico con afectación cutánea. (A) Una sección teñida con H-E muestra una degeneración licuefactiva de la capa basal de la epidermis y edema en la unión dermoepidérmica. (B) Una microfotografía de inmunofluorescencia con tinción de IgG revela depósitos de Ig a lo largo de la unión dermoepidérmica. *(A, por cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts. B, por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

hacen opacas y se cubren de un tejido fibroso velloso que puede provocar una obliteración parcial o total de la cavidad serosa. Puede haber derrames pleurales y pericárdicos.

La **afectación del aparato cardiovascular** puede manifestarse como una lesión de cualquier capa del corazón. Hay afectación pericárdica sintomática o asintomática en hasta el 50% de los pacientes. La miocarditis es menos frecuente y puede causar una taquicardia en reposo y alteraciones electrocardiográficas. La **endocarditis valvular** (también llamada «de Libman-Sacks») era más frecuente antes del uso generalizado de los corticoesteroides. Esta endocarditis estéril adopta la forma de depósitos verrugosos únicos o múltiples de 1 a 3 mm, que pueden formarse en la superficie de cualquier válvula cardíaca, de forma característica en la superficie de las valvas (fig. 5.26). En comparación, las vegetaciones de la endocarditis infecciosa son mayores, mientras que las de la cardiopatía reumática (v. capítulo 11) son menores y se limitan a las líneas de cierre de las valvas.

Cada vez más pacientes desarrollan una **enfermedad arterial coronaria** que se manifiesta por angina o infarto de miocardio. Esta complicación puede verse en pacientes jóvenes con una enfermedad prolongada y es especialmente prevalente en los que han sido tratados con corticoesteroides. La patogenia de la ateroesclerosis coronaria acelerada no está clara, pero es probable que sea multifactorial. Los factores de riesgo de la ateroesclerosis, incluidas la hipertensión, la obesidad y la hiperlipidemia, son más frecuentes en los pacientes con LES

booksmedicos.org

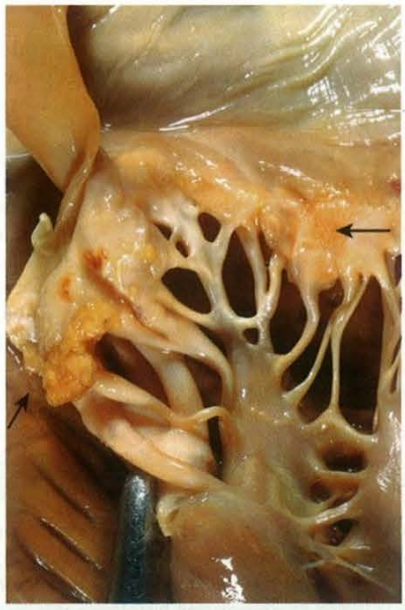


Figura 5.26 Endocarditis de Libman-Sacks en la válvula mitral de un paciente con lupus eritematoso. Las vegetaciones unidas al borde de la valva engrosada están indicadas por *flechas*. *(Por cortesía del Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

que en la población general. Además, los inmunocomplejos y los anticuerpos antifosfolipídicos pueden causar daño endotelial y promover la ateroesclerosis.

Bazo. La esplenomegalia, el engrosamiento capsular y la hiperplasia folicular son características frecuentes. Las arterias peniciliadas centrales pueden mostrar una hiperplasia concéntrica de células musculares lisas y de la íntima, lo que produce **lesiones en capas de cebolla.**

Pulmones. Además de la pleuritis y los derrames pleurales acompañantes, algunos casos se complican con una fibrosis intersticial crónica y una hipertensión pulmonar secundaria.

Otros órganos y tejidos. Los cuerpos LE, o hematoxinófilos, en la médula ósea u otros órganos son muy sugestivos de LES. Los ganglios linfáticos pueden estar aumentados de tamaño debido a la hiperplasia de los folículos de linfocitos B o incluso mostrar una linfoadenitis necrosante debido a la vasculitis.

Características clínicas

El LES es una enfermedad multisistémica muy variable, y su diagnóstico se basa en una constelación de observaciones clínicas, serológicas y morfológicas (v. tabla 5.10). Puede ser de inicio agudo o lento. A menudo, el paciente es una mujer joven con algunas o todas las siguientes características: un exantema en mariposa en la cara, fiebre, dolor sin deformidad en una o más articulaciones, dolor torácico pleurítico y fotosensibilidad. En muchos pacientes, la presentación es, sin embargo, sutil y confusa, tomando formas como la fiebre de origen desconocido, hallazgos anómalos en la orina o una enfermedad articular que simula una artritis reumatoide o una fiebre reumática. Se encuentran ANA genéricos, detectados mediante análisis de inmunofluorescencia, en casi el 100% de los pacientes, pero estos no son específicos del LES. La afectación renal puede producir varias alteraciones, como la hematuria, los cilindros de eritrocitos, la proteinuria y el síndrome nefrótico (v. capítulo 14). La anemia o la trombocitopenia son manifestaciones iniciales en algunos pacientes y pueden ser el problema clínico dominante. En otros pueden destacar manifestaciones neuropsiquiátricas como la psicosis o las convulsiones, o la enfermedad arterial coronaria. Las infecciones también son frecuentes, probablemente por la disfunción inmunitaria subyacente al LES así como el tratamiento con fármacos inmunodepresores.

El curso del LES es variable e impredecible. En escasas situaciones, los casos agudos dan lugar a la muerte en semanas a meses. Es más frecuente que el LES, con el tratamiento adecuado, siga un curso con recaídas y remisiones a lo largo de un período de años o décadas. Durante las reactivaciones, la mayor formación de inmunocomplejos activa al complemento, lo que a menudo conduce a una hipocomplementemia. Las reagudizaciones suelen tratarse con corticoesteroides u otros fármacos inmunodepresores. Incluso sin tratamiento, en algunos pacientes la enfermedad muestra un curso lento durante años con manifestaciones relativamente leves, como cambios cutáneos y hematuria ligera. Las supervivencias a los 5 y a los 10 años son aproximadamente del 90 y del 80%, respectivamente. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia renal y las infecciones intercurrentes. La enfermedad arterial coronaria también se está convirtiendo en una causa importante de muerte. Los pacientes tratados con corticoesteroides y fármacos inmunodepresores presentan los riesgos habituales asociados a tales tratamientos.

Como se mencionó anteriormente, la afectación cutánea junto con la enfermedad multisistémica es bastante frecuente en el LES. Las siguientes secciones describirán dos síndromes en los que la afectación cutánea es la característica exclusiva o más prominente.

Lupus eritematoso discoide crónico

El lupus eritematoso discoide crónico es una enfermedad en la que las manifestaciones cutáneas imitan a las del LES, pero son inusuales las manifestaciones sistémicas. Se caracteriza por la presencia de placas cutáneas, sobre todo en la cara y el cuero cabelludo, que muestran grados variables de edema, eritema, descamación, tapones foliculares y atrofia cutánea rodeada de un borde eritematoso elevado. Progresa al LES en el 5-10% de los pacientes, habitualmente tras muchos años. Por el contrario, algunos pacientes con LES pueden tener lesiones discoides prominentes en la piel. Aproximadamente el 35% de los pacientes tienen una prueba positiva de la presencia de ANA genéricos, pero pocas veces hay anticuerpos frente al ADN bicatenario. Los estudios de inmunofluorescencia de las muestras de biopsia cutánea muestran depósitos de inmunoglobulinas y C3 en la unión dermoepidérmica como en el LES.

El término *lupus eritematoso cutáneo subagudo* se refiere a un grupo intermedio entre el LES y el lupus eritematoso localizado solo en la piel. El exantema cutáneo en esta enfermedad tiende a ser generalizado y superficial. La mayoría de los pacientes tienen síntomas sistémicos leves análogos a los del LES. Se asocia con fuerza a los anticuerpos frente al antígeno SS-A y al genotipo HLA-DR3.

Lupus eritematoso inducido por fármacos

Puede aparecer un síndrome similar al LES en los pacientes que reciben varios fármacos, como la hidralacina, la procainamida, la isoniacida y la D-penicilamina. Sorprendentemente, el tratamiento anti-TNF, que es eficaz en la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias, también puede causar un lupus inducido por fármacos. Muchos de estos fármacos se asocian al desarrollo de ANA, especialmente de anticuerpos específicos frente a las histonas. La enfermedad remite tras suspender el fármaco causal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

RESUMEN

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

- El LES es una enfermedad autoinmunitaria sistémica causada por autoanticuerpos producidos contra numerosos antígenos propios y la formación de inmunocomplejos.
- Los principales autoanticuerpos, y los responsables de la formación de inmunocomplejos circulantes, se dirigen contra antígenos nucleares. Otros autoanticuerpos reaccionan con los eritrocitos, las plaquetas y varios complejos fosfolípido-proteína.
- Entre las manifestaciones patológicas están la nefritis, las lesiones cutáneas y la artritis (causada por el depósito de inmunocomplejos), anomalías hematológicas (causadas por anticuerpos contra los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas) y anomalías neurológicas (causadas por mecanismos desconocidos).
- La causa subyacente de la rotura de la autotolerancia en el LES es desconocida; entre otras posibilidades no excluyentes están la generación excesiva o persistencia de antígenos nucleares en sujetos con genes predisponentes heredados y desencadenantes ambientales (p. ej., radiación UV, que da lugar a una apoptosis celular y a la liberación de antígenos nucleares).

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria que afecta sobre todo a las articulaciones, pero que también puede afectar a tejidos extraarticulares como la piel, los vasos sanguíneos, los pulmones y el corazón. Como las principales manifestaciones de la enfermedad se localizan en las articulaciones, se expondrá en el capítulo 21.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica caracterizada por sequedad ocular *(queratoconjuntivitis seca)* y sequedad oral *(xerostomía)* debido a una destrucción inmunitaria de las glándulas lagrimales y salivales. Aparece en forma de trastorno aislado (forma primaria), también conocida como *síndrome seco*, o más a menudo asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (forma secundaria). La artritis reumatoide es el trastorno asociado más frecuente, mientras que otros pacientes tienen LES, polimiositis, esclerodermia, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo o enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

Las glándulas lagrimales y salivales muestran de forma característica infiltrados linfocíticos densos que consisten sobre todo en linfocitos T colaboradores CD4+ activados y algunos linfocitos B, incluidas células plasmáticas. Los estudios serológicos revelan con frecuencia autoanticuerpos. Pueden detectarse anticuerpos contra dos antígenos ribonucleoproteicos, SS-A (Ro) y SS-B (La) (v. tabla 5.11) en hasta el 90% de los pacientes mediante técnicas sensibles. Los títulos elevados de anticuerpos frente a SS-A se asocian a un comienzo temprano de la enfermedad, una mayor duración de la misma y a manifestaciones extraglandulares, como la vasculitis cutánea y la nefritis. Estos autoanticuerpos también están presentes en menores porcentajes en pacientes con LES y por ello no son diagnósticos del síndrome de Sjögren. Además, alrededor del 75% de los pacientes tienen factor reumatoide (un anticuerpo reactivo frente a la IgG propia), y el 50-80% de los pacientes tienen ANA.

Patogenia

La patogenia del síndrome de Sjögren sigue siendo desconocida, pero el trastorno y los estudios serológicos, así como su asociación, aunque débil, a los alelos del HLA, apuntan a la activación de linfocitos T y B autorreactivos. El desencadenante iniciador puede ser una infección vírica de las glándulas salivales, que provoca una muerte celular local y la liberación de antígenos tisulares propios. En los sujetos con una predisposición génica, los linfocitos T CD4+ y los linfocitos B específicos frente a estos antígenos propios pueden escapar de la tolerancia y participar en reacciones inmunitarias que lleven al daño tisular y, finalmente, a la fibrosis. Sin embargo, sigue siendo un misterio el papel de citocinas o subgrupos particulares de linfocitos T y la naturaleza de los autoantígenos reconocidos por estos linfocitos.

MORFOLOGÍA

Las glándulas lagrimales y salivales son las principales dianas de la enfermedad, pero también pueden afectarse otras glándulas exocrinas, incluidas los que revisten los aparatos respiratorio y digestivo y la vagina. La observación histológica más temprana en las glándulas salivales mayores y menores es el infiltrado periductal y perivascular linfocítico. Finalmente, el infiltrado linfocítico se hace extenso (fig. 5.27) y en las glándulas salivales mayores pueden verse folículos linfoides con centros germinales. Las células epiteliales que recubren los conductos pueden hacerse hiperplásicas y obstruirlos. Más tarde se producen una atrofia de los ácinos, una fibrosis y una hialinización; aún en fases más tardías el parénquima atrófico puede verse sustituido por grasa. En algunos casos, el infiltrado linfocítico puede ser tan intenso que adquiera el aspecto de un linfoma. De hecho, estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir un linfoma de linfocitos B en la glándula salival y en otras zonas extraganglionares (v. capítulo 12). Las observaciones histológicas no son específicas ni diagnósticas y pueden ser imitadas por una sialoadenitis crónica causada por una obstrucción ductal debida a cálculos.

La falta de lágrimas lleva a la sequedad del epitelio corneal, que se inflama, erosiona y ulcera; la mucosa oral puede atrofiarse, con fisuras y úlceras inflamatorias; y la sequedad y las costras nasales pueden producir úlceras e incluso la perforación del tabique nasal.

Características clínicas

El síndrome de Sjögren aparece sobre todo en mujeres de 50 a 60 años de edad. Como podría esperarse, los síntomas se deben a la destrucción inflamatoria de las glándulas exocrinas. La queratoconjuntivitis produce visión borrosa, quemazón y prurito y secreciones espesas que se acumulan en el saco conjuntival. La xerostomía da lugar a una dificultad para la deglución de los alimentos sólidos, una disminución del gusto, grietas y fisuras en la boca y sequedad de la mucosa oral. Hay un aumento de tamaño de las glándulas parótidas en la mitad de los pacientes; otros síntomas son la sequedad de la mucosa nasal, la epistaxis, la bronquitis recurrente y la neumonitis. Se observan manifestaciones extraglandulares en un tercio de los pacientes que incluyen la sinovitis, la fibrosis pulmonar y la neuropatía periférica. Al contrario de lo que sucede en el LES, las lesiones glomerulares son infrecuentes en el síndrome de Sjögren. Sin embargo, a menudo se observan defectos de la función tubular, como la acidosis tubular renal, la uricosuria y la fosfaturia, que se asocian a una nefritis tubulointersticial (v. capítulo 14). Alrededor del 60% de los pacientes tienen un trastorno autoinmunitario acompañante, como la artritis reumatoide.

booksmedicos.org

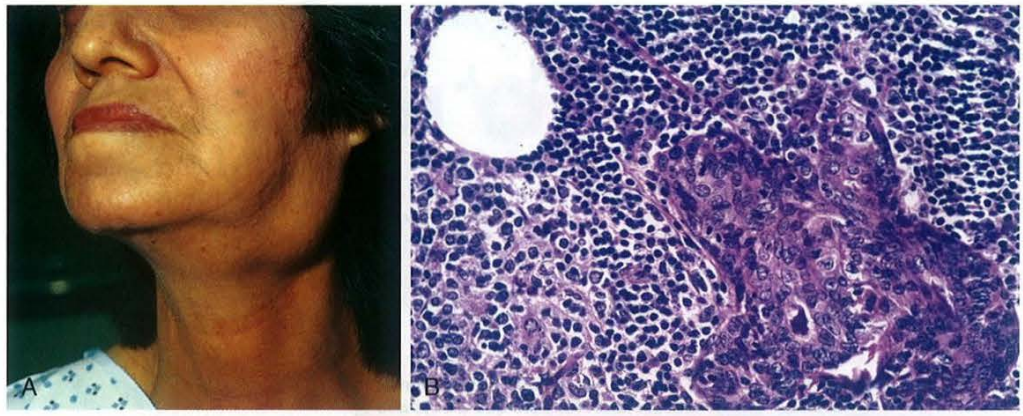


Figura 5.27 Síndrome de Sjögren. (A) Aumento de tamaño de la glándula salival. (B) Intensa infiltración linfocítica y por células plasmáticas con hiperplasia epitelial ductal en una glándula salival. *(A, por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B, por cortesía del Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

RESUMEN

SÍNDROME DE SJÖGREN

- El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria que afecta sobre todo a las glándulas salivales y lagrimales, lo que causa sequedad en la boca y los ojos.
- Se cree que la enfermedad se debe a una reacción autoinmunitaria de los linfocitos T contra un antígeno propio desconocido expresado en estas glándulas o a reacciones inmunitarias contra los antígenos de un virus que infecta a los tejidos.

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

La esclerosis sistémica es un trastorno inmunitario caracterizado por una fibrosis excesiva en múltiples tejidos, una enfermedad vascular obliterante y signos de autoinmunidad, sobre todo la producción de múltiples autoanticuerpos. Aunque el término *esclerodermia* está muy aceptado en la medicina clínica, se prefiere el nombre *esclerosis sistémica* porque se observa una fibrosis excesiva en múltiples órganos. La afectación cutánea es la manifestación inicial habitual y aparece finalmente en alrededor del 95% de los casos, aunque es la afectación visceral (del tubo digestivo, los pulmones, los riñones, el corazón y los músculos esqueléticos) la que es responsable de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad. A la enfermedad limitada a la piel se la llama también *esclerodermia localizada.*

La esclerosis sistémica se clasifica en dos grupos en función de su evolución:

- *Esclerosis sistémica difusa,* caracterizada por una afectación cutánea generalizada inicial, con una progresión rápida y una afectación visceral temprana.
- *Esclerosis sistémica limitada,* con una afectación relativamente leve de la piel, limitada a menudo a los dedos de la mano y la cara. La afectación de las vísceras es tardía, de modo que la enfermedad sigue generalmente un curso bastante benigno. Esta presentación también se denomina *síndrome CREST* por sus características frecuentes de calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias.

Patogenia

Se desconoce la causa de la esclerosis sistémica, pero **la enfermedad se debe probablemente a tres procesos interrelacionados: respuestas autoinmunitarias, daño vascular y depósito de colágeno** (fig. 5.28).

- *Autoinmunidad.* Se ha propuesto que los linfocitos T CD4+ que responden a un antígeno aún sin identificar se acumulan en la piel y liberan citocinas que activan a las células inflamatorias y a los fibroblastos. Aunque los infiltrados inflamatorios en la piel afectada son escasos, comprenden linfocitos T_H2 CD4+ activados. Varias citocinas, como la IL-13 producida por los linfocitos T_H2 y el TGF-β producido por los macrófagos y otros tipos de células, estimulan la producción de colágeno y proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina) en los fibroblastos. Otras citocinas reclutan leucocitos y propagan la inflamación crónica.

  La presencia de varios autoanticuerpos, sobre todo de ANA, proporciona información diagnóstica y pronóstica. Se ha propuesto que estos anticuerpos estimulan la fibrosis, pero las pruebas en apoyo de esta idea no son convincentes.
- *Daño vascular.* La enfermedad microvascular está presente de forma constante en las primeras fases de la esclerosis sistémica. Se han señalado los signos reveladores de activación y lesión endotelial y aumento de la activación plaquetaria. Sin embargo, se desconoce la causa de la lesión vascular; podría ser el acontecimiento iniciador o el resultado de la inflamación crónica, y los mediadores liberados por las células inflamatorias infligen un daño al endotelio microvascular. Los ciclos repetidos de lesión endotelial seguidos de agregación plaquetaria llevan a la liberación de factores plaquetarios y endoteliales (p. ej., PDGF, TGF-β) que desencadenan la proliferación endotelial y la fibrosis de la íntima y perivascular. Finalmente, el estrechamiento generalizado de los lechos microvasculares conduce a la lesión isquémica y la cicatrización. Los vasos pulmonares se afectan con frecuencia y la hipertensión pulmonar resultante es una complicación grave de la enfermedad.
- *Fibrosis.* La fibrosis progresiva característica de la enfermedad puede ser la culminación de múltiples anomalías, incluidas la acumulación de macrófagos activados de forma alternativa, acciones de citocinas fibrogénicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

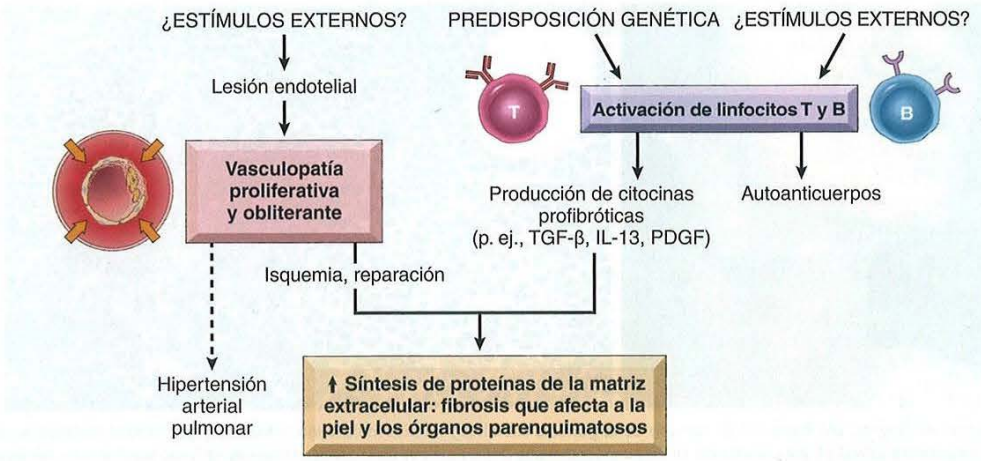


Figura 5.28 Modelo de la patogenia de la esclerosis sistémica. Algunos estímulos externos desconocidos causan anomalías vasculares y una activación inmunitaria en sujetos con una predisposición genética, y ambas contribuyen a la excesiva fibrosis.

producidas por leucocitos infiltrantes, la hiperreactividad de los fibroblastos a estas citocinas y la cicatrización seguida del daño isquémico causado por las lesiones vasculares. Los estudios realizados con fibroblastos cultivados procedentes de pacientes han señalado una anomalía intrínseca que hace a las células producir cantidades excesivas de colágeno.

MORFOLOGÍA

En la esclerosis sistémica, los cambios más destacados se producen en la piel, el tubo digestivo, el sistema osteomuscular y el riñón, pero las lesiones también aparecen a menudo en los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones y los nervios periféricos.

Piel. La mayoría de los pacientes tienen una fibrosis difusa de la piel y una atrofia asociada, que suele empezar en los dedos de las manos y las regiones distales de las extremidades superiores y se extiende en sentido proximal hasta afectar a los brazos, los hombros, el cuello y la cara. Se ven edema e infiltrados perivasculares que contienen linfocitos T CD4+, junto con tumefacción y degeneración de las fibras de colágeno, que se hacen eosinófilas. Los capilares y las arterias pequeñas (150-500 μm de diámetro) pueden mostrar un engrosamiento de la lámina basal, daño endotelial y oclusión parcial. Con la progresión de la enfermedad, hay una fibrosis progresiva de la dermis, que se une fuertemente a las estructuras subcutáneas. La fibrosis se acompaña a menudo de un adelgazamiento de la epidermis, una pérdida de las crestas interpapilares, una atrofia de los anejos dérmicos y un engrosamiento hialino de las paredes de las arteriolas y capilares dérmicos (fig. 5.29B). Pueden aparecer calcificaciones subcutáneas, especialmente en los pacientes con síndrome CREST. En las fases avanzadas, los dedos se afilan y adquieren un aspecto de garra con una movilidad articular limitada y la cara se convierte en una máscara demacrada. La pérdida del riego sanguíneo puede llevar a úlceras cutáneas y cambios atróficos (fig. 5.29C) o incluso la autoamputación de las falanges terminales.

Tubo digestivo. El tubo digestivo se afecta aproximadamente en el 90% de los pacientes. Puede darse una atrofia progresiva y una sustitución fibrosa de la capa muscular a cualquier nivel del intestino, pero es más acentuada en el esófago. Los dos tercios inferiores del esófago presentan a menudo una inflexibilidad similar a la de una manguera. La disfunción asociada del esfínter esofágico inferior da lugar a reflujo gastroesofágico y a sus complicaciones, como la metaplasia de Barrett (v. capítulo 15) y las estenosis. La mucosa está adelgazada y puede ulcerarse, y hay una colagenización excesiva de la lámina propia y de la submucosa. La pérdida de vellosidades y microvellosidades en el intestino delgado es la base anatómica del síndrome de mala absorción que a veces se encuentra.

Sistema osteomuscular. Es frecuente en las primeras fases una inflamación de la sinovial, asociada a una hipertrofia de sinoviocitos; la fibrosis aparece más tarde. Estos cambios recuerdan a los de la artritis reumatoide, pero la destrucción articular no es frecuente en la esclerosis sistémica. En un subgrupo pequeño de los pacientes (aproximadamente el 10%), puede aparecer una miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis.

Riñones. Las alteraciones renales aparecen en dos tercios de los pacientes. Las más destacadas son las lesiones vasculares. Las arterias interlobulillares muestran un engrosamiento de la íntima debido al depósito de material mucinoso que contiene glucoproteínas y mucopolisacáridos ácidos y una proliferación concéntrica de células de la íntima. Estos cambios se parecen a los que se observan en la hipertensión maligna, pero en la esclerosis sistémica las alteraciones se limitan a los vasos de 150 a 500 μm de diámetro y no siempre se asocian a hipertensión. Sin embargo, aparece hipertensión en el 30% de los pacientes, y en el 20% evoluciona de un modo especialmente rápido y ominoso (hipertensión maligna). En los pacientes hipertensos, las alteraciones vasculares son más pronunciadas y se asocian a menudo a una necrosis fibrinoide de las arteriolas que puede llevar a la trombosis y el infarto. Los fallecimientos se suelen producir por una insuficiencia renal, que es responsable de alrededor del 50% de las muertes. No hay cambios glomerulares específicos.

Pulmones. Los pulmones se afectan en más del 50% de los casos. Esta afectación puede manifestarse en forma de hipertensión pulmonar y fibrosis intersticial. El vasoespasmo pulmonar secundario a la disfunción endotelial se considera importante en la patogenia de la hipertensión pulmonar. La fibrosis pulmonar, cuando está presente, es indistinguible de la que se observa en la fibrosis pulmonar idiopática (v. capítulo 13).

Corazón. La pericarditis con derrame, fibrosis miocárdica y engrosamiento de las arteriolas intramiocárdicas ocurre en un tercio de los pacientes. Debido a los cambios pulmonares, son frecuentes la hipertrofia y la insuficiencia ventriculares derechas (cardiopatía pulmonar).

booksmedicos.org

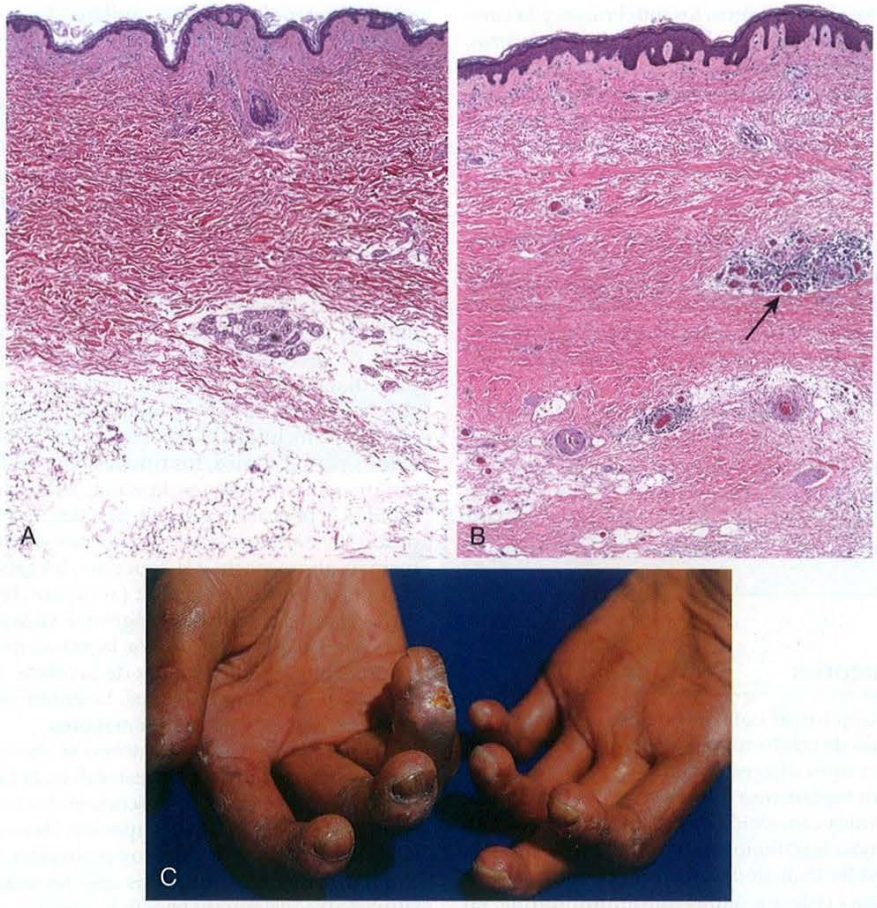


Figura 5.29 Esclerosis sistémica. (A) Piel normal. (B) Biopsia cutánea de un paciente con esclerosis sistémica. Obsérvense el depósito extenso de colágeno denso en la dermis, la ausencia prácticamente total de anejos (p. ej., folículos pilosos) y los focos de inflamación *(flecha)*. (C) La fibrosis subcutánea extensa ha inmovilizado prácticamente los dedos, lo que crea una flexión en garra. La pérdida del aporte sanguíneo ha provocado úlceras cutáneas. *(C, por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Características clínicas

La esclerosis sistémica tiene una relación mujer:hombre de 3:1 y una incidencia máxima en el grupo de edad de 50 a 60 años. Aunque la esclerosis sistémica comparte características con el LES, la artritis reumatoide (v. capítulo 21) y la polimiositis (v. capítulo 22), se distingue por los cambios cutáneos llamativos, sobre todo el engrosamiento cutáneo. El fenómeno de Raynaud, causado por la vasoconstricción episódica de las arterias y las arteriolas de las extremidades, se ve en casi todos los pacientes y precede a otros síntomas en el 70% de los casos. El depósito progresivo de colágeno en la piel lleva a una rigidez creciente, especialmente de las manos, con una inmovilización final completa de las articulaciones. Las asas capilares en los pliegues ungueales están distorsionadas al principio de la enfermedad y después desaparecen. Hay una disfagia atribuible a la fibrosis esofágica y la hipomotilidad consiguiente en más del 50% de los pacientes. Finalmente, la destrucción de la pared esofágica lleva a una atonía y dilatación, especialmente en su extremo inferior. El dolor abdominal, la obstrucción intestinal o el síndrome de mala absorción reflejan la afectación del intestino delgado. Las dificultades respiratorias causadas por la fibrosis pulmonar pueden provocar una disfunción cardíaca derecha y la fibrosis miocárdica puede causar arritmias o insuficiencia cardíaca. Puede producirse una proteinuria leve en hasta el 30% de los pacientes, pero pocas veces es de la suficiente gravedad como para provocar un síndrome nefrótico. La manifestación más sombría es la hipertensión maligna, con el consiguiente desarrollo de una insuficiencia renal mortal (v. capítulo 14), pero, si no se produce, la progresión de la enfermedad puede ser lenta. En la mayoría de los casos, los pacientes se van deteriorando de forma lenta a lo largo de muchos años, aunque la esperanza de vida está mejorando con un mejor tratamiento de las complicaciones. La enfermedad tiende a ser más grave en los sujetos de raza negra, especialmente en las mujeres de esta raza. A medida que ha mejorado el tratamiento de las complicaciones renales, las complicaciones cardíacas y pulmonares se han convertido en la principal causa de muerte.

Casi todos los pacientes tienen ANA que reaccionan con varios antígenos nucleares (v. tabla 5.11). Dos ANA se asocian fuertemente a la esclerosis sistémica. Uno dirigido contra la ADN-topoisomerasa I (anti-Scl 70) es muy específico y se asocia a una mayor probabilidad de fibrosis pulmonar y enfermedad vascular periférica. El otro, un anticuerpo contra el centrómero, se asocia a una mayor probabilidad de síndrome CREST. Los pacientes con este síndrome tienen una enfermedad cutánea relativamente limitada, a menudo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

confinada a los dedos de las manos, los antebrazos y la cara, y calcificaciones subcutáneas. La afectación de las vísceras, incluidas las lesiones esofágicas, la hipertensión pulmonar y la cirrosis biliar, puede no darse o hacerlo de forma tardía. En general, estos pacientes viven más que los que padecen esclerosis sistémica y tienen una afectación visceral difusa desde el principio.

RESUMEN

ESCLEROSIS SISTÉMICA

- La esclerosis sistémica (llamada habitualmente esclerodermia) se caracteriza por una fibrosis progresiva que afecta a la piel, el tubo digestivo y otros tejidos.
- La fibrosis puede ser el resultado de la activación de los fibroblastos por citocinas producidas por los linfocitos T, pero se desconoce qué desencadena las respuestas celulares.
- La lesión endotelial y la enfermedad microvascular son frecuentes en las lesiones de la esclerosis sistémica y pueden ocasionar una isquemia crónica, pero se desconoce la patogenia de la lesión vascular.

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias comprenden un grupo infrecuente y heterogéneo de trastornos caracterizados por lesión e inflamación de los músculos esqueléticos y que probablemente se deben a un mecanismo inmunitario. En función de las características clínicas, morfológicas e inmunitarias, se han descrito tres trastornos: la polimiositis, la dermatomiositis y la miositis con cuerpos de inclusión. Cada uno puede aparecer solo o junto con otras enfermedades autoinmunitarias, en particular la esclerosis sistémica. Estas enfermedades se describen en el capítulo 22.

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

La enfermedad mixta del tejido conjuntivo es un trastorno con características clínicas que se solapan con las del LES, la esclerosis sistémica y la polimiositis. La enfermedad se caracteriza desde el punto de vista serológico por títulos altos de anticuerpos frente a la ribonucleoproteína U1. Habitualmente, debuta con sinovitis de los dedos de las manos, fenómeno de Raynaud y miositis leve. La afectación renal es leve y hay una respuesta favorable a los corticoesteroides, al menos a corto plazo. Debido a que estas características clínicas se comparten con otras enfermedades, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo puede no ser una entidad específica y, de hecho, puede evolucionar con el tiempo a un LES clásico o una esclerosis sistémica. Sin embargo, la progresión a otros trastornos autoinmunitarios no es universal y puede haber una forma de enfermedad mixta del tejido conjuntivo que es diferente a otras enfermedades autoinmunitarias. Entre las complicaciones graves de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo destacan la hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad renal.

Panarteritis nudosa y otras vasculitis

La panarteritis nudosa pertenece a un grupo de trastornos caracterizados por una inflamación necrosante de las paredes de los vasos sanguíneos con fuertes indicios de tener una base inmunitaria. Cualquier tipo de vaso puede verse afectado: arterias, arteriolas, venas o capilares. Estas vasculitis se exponen en el capítulo 10.

Enfermedades relacionadas con la IgG4

Las enfermedades relacionadas con la IgG4 (IgG4-RD) son una constelación recién definida de trastornos fibroinflamatorios caracterizados por infiltrados tisulares ricos en células plasmáticas productoras de anticuerpos IgG4 y de linfocitos, en particular de linfocitos T, asociados a fibrosis y flebitis obliterante (fig. 5.30). El trastorno se asocia a menudo, pero no siempre, a una elevación de las concentraciones séricas de IgG4. Un mayor número de células plasmáticas productoras de IgG4 en los tejidos es la condición imprescindible para diagnosticar este trastorno. La enfermedad relacionada con la IgG4 se ha descrito ahora en casi todos los sistemas orgánicos, incluidos el árbol biliar, las glándulas salivales, los tejidos periorbitarios, los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos, las meninges, la aorta, las mamas, la próstata, la tiroides, el pericardio y la piel. Muchos trastornos considerados desde hace tiempo como trastornos de órganos específicos forman ahora parte del espectro del IgG4-RD. Entre ellos están el *síndrome de Mikulicz* (aumento de tamaño y fibrosis de las glándulas salivales y lagrimales), la *tiroiditis de Riedel*, la *fibrosis retroperitoneal idiopática*, la *pancreatitis autoinmunitaria* y los *seudotumores inflamatorios* de la órbita, los pulmones y los riñones, por nombrar algunos. La enfermedad suele afectar a hombres de mediana edad o mayores.

La patogenia de este trastorno se desconoce y, aunque la producción de IgG4 en las lesiones es la principal característica de la enfermedad, se desconoce si este tipo de anticuerpo contribuye a ella. La participación clave de los linfocitos B se apoya en ensayos clínicos en los que la eliminación de linfocitos B con compuestos que los antagonizan como el rituximab consigue un beneficio clínico.

RECHAZO DE LOS TRASPLANTES

Uno de los principales obstáculos para realizar trasplantes es el proceso de *rechazo*, en el que el sistema inmunitario del receptor reconoce al injerto como extraño y lo ataca. La clave para un trasplante exitoso ha sido la obtención de tratamientos que prevengan o minimicen el rechazo. Aquí se expone el rechazo del trasplante porque implica varias reacciones inmunitarias que subyacen a las enfermedades inflamatorias inmunitarias.

Reconocimiento y rechazo de aloinjertos

El rechazo es un proceso en el que los linfocitos T y los anticuerpos producidos contra los antígenos del injerto reaccionan contra los injertos y los destruyen. A continuación expondremos cómo ocurre esto.

Reconocimiento de aloantígenos del injerto

Las principales diferencias antigénicas entre un donante y un receptor que dan lugar al rechazo de los trasplantes son diferencias en los alelos del HLA. Los injertos intercambiados entre sujetos de la misma especie se denominan *aloinjertos*. Como los genes del HLA son muy polimorfos, siempre hay algunas diferencias entre los sujetos (excepto, por supuesto, entre gemelos idénticos). Tras el trasplante, los linfocitos T del receptor reconocen a los antígenos del donante presentes en el injerto (los antígenos alógenos, o

booksmedicos.org

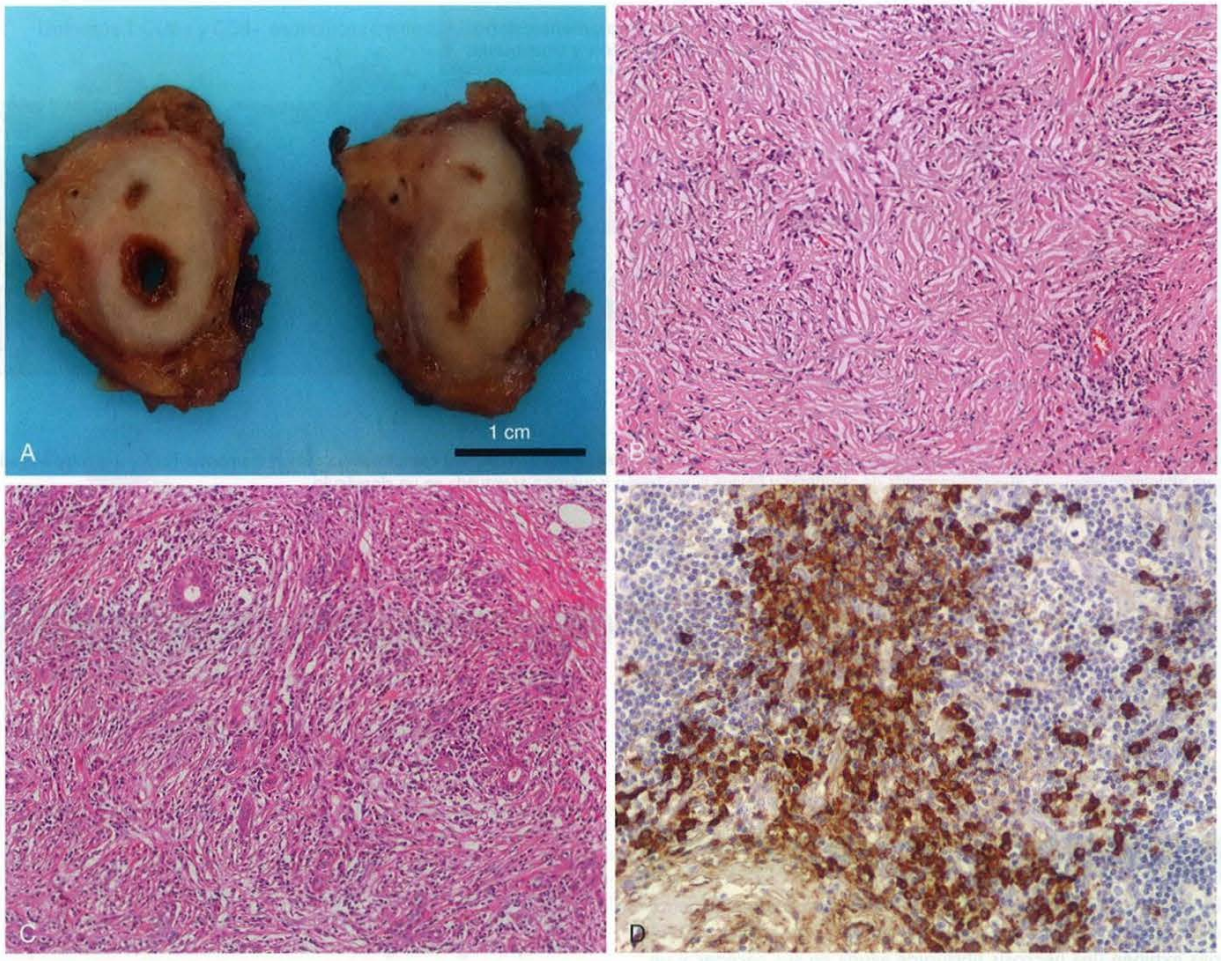


Figura 5.30 Enfermedad relacionada con la IgG4: lesiones representativas. (A) Conducto biliar que muestra una colangitis esclerosante. (B) Zona esclerótica del conducto biliar con fibrosis estoriforme. (C) Glándula submandibular con infiltrados de linfocitos y células plasmáticas y fibrosis arremolinada. (D) Sección de una glándula lagrimal afectada teñida con un anticuerpo contra la IgG4, que muestra un gran número de células plasmáticas productoras de IgG4. *(Tomado de Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al: IgG4-related disease.* Lancet *385:1460, 2015.)*

aloantígenos) por dos vías. Los antígenos del injerto son presentados directamente a los linfocitos T del receptor por las CPA del injerto o las CPA del huésped captan los antígenos del injerto, los procesan (como cualquier otro antígeno extraño) y los presentan a los linfocitos T del huésped. A estas vías se las denomina vías directa e indirecta de reconocimiento de los aloantígenos. Ambas conducen a la activación de los linfocitos T CD8+, que evolucionan a LTC, y de los linfocitos T CD4+, que se convierten en células efectoras productoras de citocinas, sobre todo los linfocitos T_H1. Desconocemos la importancia relativa de estas vías en el rechazo de los aloinjertos. La vía directa puede ser más importante para el rechazo agudo mediado por LTC y la vía indirecta puede desempeñar un papel mayor en el rechazo crónico, que se describirá más adelante.

La frecuencia de linfocitos T que pueden reconocer antígenos extraños en un injerto es mucho mayor que la frecuencia de linfocitos T específicos frente a cualquier microbio. Por esta razón, las respuestas inmunitarias a los aloinjertos son más fuertes que las respuestas a los microorganismos patógenos. Es predecible que estas fuertes reacciones puedan destruir los injertos rápidamente y su control exige fármacos inmunodepresores potentes.

Mecanismos de rechazo del injerto

El rechazo del injerto se clasifica en hiperagudo, agudo y crónico en función de las características clínicas y anatomopatológicas. Esta clasificación la diseñaron nefrólogos y anatomopatólogos basándose en el rechazo de los aloinjertos renales y ha soportado muy bien el paso del tiempo. Cada tipo de rechazo está mediado por un tipo particular de respuesta inmunitaria. En la siguiente exposición, la descripción de la morfología del rechazo se limita a los aloinjertos renales, pero se observan cambios similares en otros trasplantes de órganos.

- **El rechazo hiperagudo está mediado por anticuerpos específicos preformados frente a antígenos situados en las células endoteliales del injerto.** Los anticuerpos preformados pueden ser anticuerpos específicos IgM naturales frente a antígenos del grupo sanguíneo o anticuerpos específicos frente a moléculas alógenas del CPH que se indujeron por una exposición anterior a través de transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes de órganos. Inmediatamente después de implantarse el injerto y restaurar el flujo sanguíneo, los anticuerpos se unen a antígenos situados en el endotelio del injerto y activan el complemento y los sistemas de la coagulación, lo que lleva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

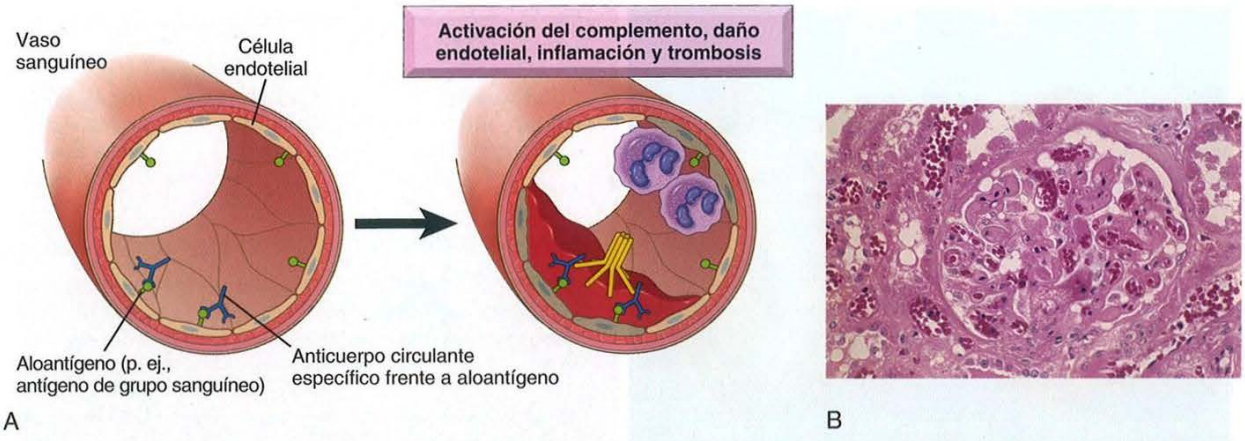


Figura 5.31 Rechazo hiperagudo. (A) El depósito de anticuerpos en el endotelio y la activación del complemento causan trombosis. (B) Rechazo hiperagudo de un aloinjerto renal que muestra trombos de plaquetas y fibrina y una lesión isquémica acentuada en un glomérulo.

a la lesión endotelial, la formación de trombos y la necrosis isquémica del injerto (fig. 5.31A). El rechazo hiperagudo no es un problema frecuente, porque cada donante y cada receptor se emparejan en función del tipo de sangre y en los posibles receptores se estudia la presencia de anticuerpos contra las células del posible donante, una prueba llamada *cruzada*.

MORFOLOGÍA

En el rechazo hiperagudo, el riñón afectado se hace rápidamente cianótico, moteado y anúrico. Casi todas las arteriolas y arterias exhiben una necrosis fibrinoide aguda en sus paredes y un estrechamiento u oclusión completa de sus luces por trombos (fig. 5.31B). Rápidamente se acumulan neutrófilos dentro de las arteriolas, los glomérulos y los capilares peritubulares. A medida que estos cambios se intensifican y se hacen difusos, los capilares glomerulares también sufren una oclusión trombótica y, finalmente, la corteza renal sufre una necrosis completa (infarto). Los riñones afectados no funcionan y deben extirparse.

- **El rechazo agudo está mediado por linfocitos T y anticuerpos que son activados por aloantígenos presentes en el injerto.** Se produce días o semanas después del trasplante y es la principal causa de fracaso temprano del injerto. También puede aparecer de repente meses o incluso años después, tras disminuir o suspender la inmunodepresión. Basándonos en el papel de los linfocitos T o los anticuerpos, el rechazo agudo se divide en dos tipos, aunque en la mayoría de los injertos que se rechazan están presentes los dos patrones.

  En el *rechazo celular agudo*, los LTC CD8+ pueden destruir directamente las células del injerto, o los linfocitos CD4+ secretar citocinas e inducir la inflamación, que daña al injerto (fig. 5.32A). Los linfocitos T también pueden reaccionar contra los vasos del injerto, lo que lleva a un daño vascular. El tratamiento inmunodepresor actual está diseñado sobre todo para prevenir y reducir el rechazo agudo al bloquear la activación de los linfocitos T alorreactivos.

MORFOLOGÍA

El rechazo celular agudo (mediado por linfocitos T) puede producir dos patrones diferentes de lesión.

- En el *patrón tubulointersticial* (llamado a veces de tipo I), hay una inflamación intersticial intensa y una inflamación tubular (tubulitis) asociadas a una lesión tubular focal (fig. 5.32B). Como podría esperarse, los infiltrados inflamatorios contienen linfocitos T CD4+ y CD8+ activados.
- El *patrón vascular* muestra inflamación de los vasos (tipo II) (fig. 5.32C) y en ocasiones necrosis de las paredes vasculares (tipo III). Los vasos afectados tienen células endoteliales tumefactas, y en algunos lugares se ven linfocitos entre el endotelio y la pared vascular, una observación denominada *endotelitis* o *arteritis de la íntima*. El reconocimiento del rechazo celular es importante porque, sin un rechazo humoral acompañante, la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento inmunodepresor.

En el *rechazo agudo mediado por anticuerpos* (*vascular* o *humoral*), los anticuerpos se unen al endotelio vascular y activan al complemento a través de la vía clásica (fig. 5.33A). La inflamación y el daño endotelial resultantes causan una insuficiencia del injerto.

MORFOLOGÍA

El rechazo agudo mediado por anticuerpos se manifiesta sobre todo por la lesión de los glomérulos y los vasos sanguíneos pequeños. Habitualmente, hay una inflamación de los glomérulos y de los capilares peritubulares (fig. 5.33B) asociada a un depósito de productos del complemento, lo que se debe a la activación del sistema del complemento por la vía clásica dependiente de anticuerpos (fig. 5.33C). Los vasos pequeños también pueden mostrar una trombosis focal.

- **El rechazo crónico es una forma indolente de daño del injerto que aparece a lo largo de meses o años, y que lleva a una pérdida progresiva de la función del mismo.** El rechazo

booksmedicos.org

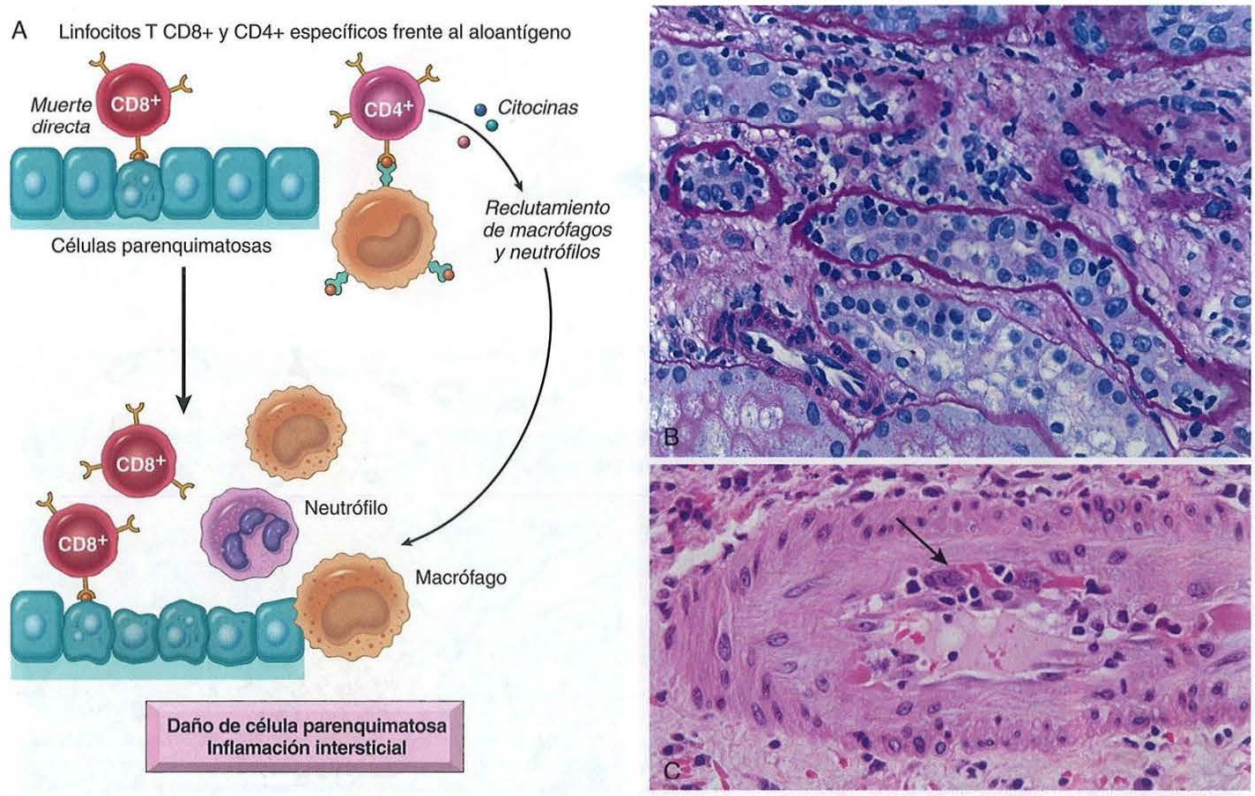


Figura 5.32 Rechazo celular agudo. (A) Destrucción de células del injerto por los linfocitos T. El rechazo agudo mediado por linfocitos T implica la muerte directa de las células del injerto por los LTC CD8+ y la inflamación causada por las citocinas producidas por los linfocitos T CD4. (B) Rechazo celular agudo de un injerto renal, manifestado por células inflamatorias en el intersticio y entre las células epiteliales de los túbulos (tubulitis). Los túbulos colapsados se intuyen por las membranas basales onduladas. (C) Vasculitis del rechazo en un injerto renal. Se muestra una arteriola con células inflamatorias atacando y socavando el endotelio (endotelitis) *(flecha)*. *(Por cortesía de los Dres. Zoltan Laszik y Kuang-Yu Jen, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)*

crónico se manifiesta en forma de una *fibrosis* intersticial y un estrechamiento gradual de los vasos sanguíneos del injerto *(arterioesclerosis del injerto)*. En ambas lesiones, se cree que los culpables son los linfocitos T que reaccionan contra aloantígenos del injerto y secretan citocinas, que estimulan la proliferación y las actividades de los fibroblastos y de las células musculares lisas vasculares en el injerto (fig. 5.34A). Los aloanticuerpos también contribuyen al rechazo crónico. Aunque los tratamientos para prevenir o interrumpir el rechazo agudo han mejorado de forma estable, lo que ha llevado a una supervivencia de los trasplantes superior a 1 año, el rechazo crónico es resistente a la mayoría de los tratamientos y se está convirtiendo en la principal causa de fracaso del injerto.

MORFOLOGÍA

El rechazo crónico está dominado por cambios vasculares, a menudo con engrosamiento de la íntima y oclusión vascular (fig. 5.34B). Los riñones que sufren un rechazo crónico muestran una glomerulopatía, con duplicación de la membrana basal, probablemente secundaria a una lesión endotelial crónica (fig. 5.34C) y una capilaritis peritubular con formación de múltiples capas en las membranas basales de los capilares peritubulares. Pueden aparecer fibrosis intersticial y atrofia tubular con pérdida de parénquima renal secundarias a las lesiones vasculares (fig. 5.34D). Los infiltrados intersticiales de células mononucleares suelen ser escasos.

Métodos para aumentar la supervivencia del injerto

Como las moléculas del HLA son las principales dianas en el rechazo de los trasplantes, una mejor compatibilidad entre el donante y el receptor mejora la supervivencia del injerto. La compatibilidad del HLA es más beneficiosa en los trasplantes renales de familiares vivos que en otros tipos de trasplantes y la supervivencia mejora conforme aumenta el número de locus compatibles. Sin embargo, como los fármacos inmunodepresores han mejorado, la compatibilidad del HLA ya no se exige en el caso del trasplante de corazón, pulmón, hígado y de islotes; en tales casos, el receptor necesita a menudo un trasplante urgentemente y tienen más importancia otras consideraciones, como la compatibilidad anatómica.

La inmunodepresión del receptor es una necesidad en todos los trasplantes de órganos, excepto en el caso de gemelos idénticos. En el momento actual, se usan fármacos como la ciclosporina, el fármaco relacionado FK506, el micofenolato de mofetilo (MMF), la rapamicina, la azatioprina, los corticoesteroides, la globulina antitimocítica y los anticuerpos monoclonales (p. ej., monoclonal anti-CD3). La ciclosporina y FK506 suprimen la inmunidad mediada por los linfocitos T al inhibir la transcripción de genes de citocinas, en particular, el gen de la IL-2. Aunque la inmunodepresión ha posibilitado el trasplante de muchos órganos, tiene sus propios problemas. La supresión del sistema inmunitario da lugar a una mayor predisposición a infecciones oportunistas micóticas, víricas y de otros tipos. Son complicaciones frecuentes la reactivación de virus latentes, como el citomegalovirus (CMV) y el virus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

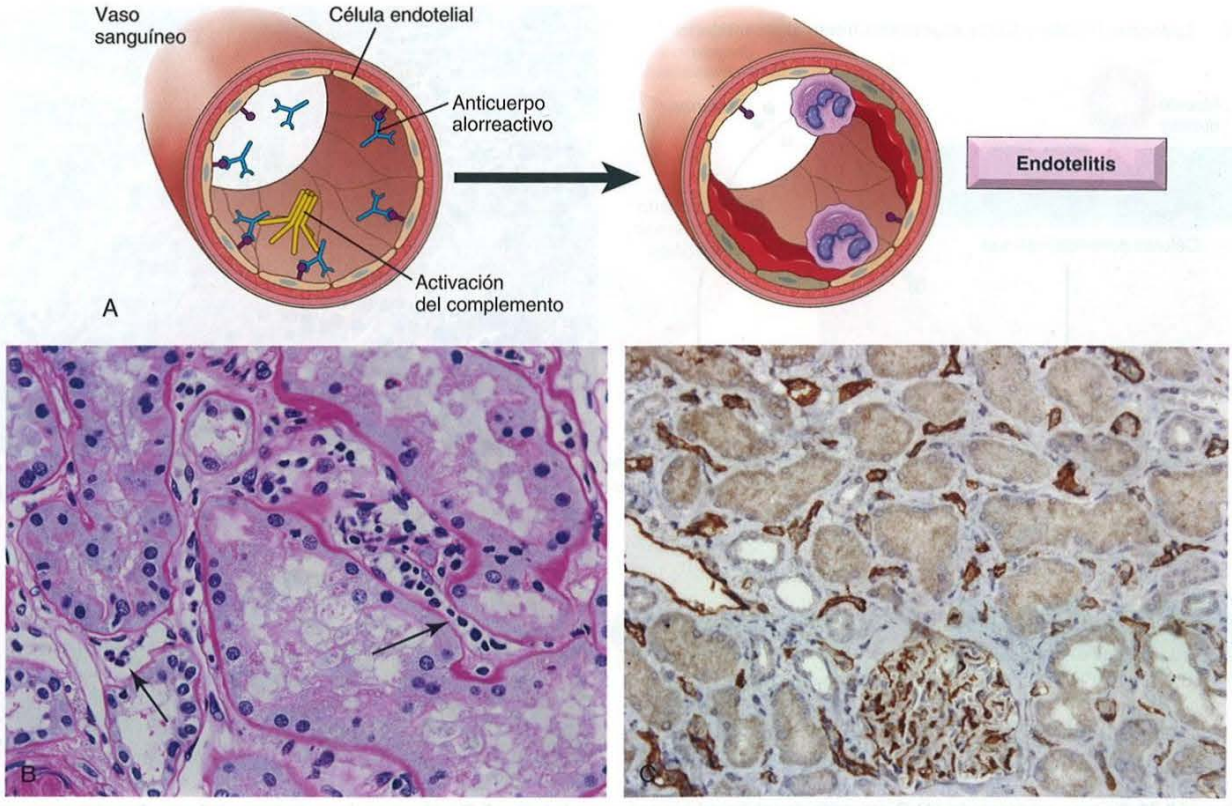


Figura 5.33 Rechazo agudo mediado por anticuerpos (humoral). (A) Daño del injerto causado por el depósito de anticuerpos en los vasos. (B) Microfotografía electrónica que muestra inflamación (capilaritis) en los capilares peritubulares *(flechas)* en un injerto renal. (C) Tinción con inmunoperoxidasa que muestra depósito de C4d en los capilares peritubulares y en un glomérulo. *(Por cortesía del Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)*

del polioma. Los pacientes inmunodeprimidos también tienen un mayor riesgo de sufrir tumores inducidos por virus, como los linfomas inducidos por el virus de Epstein-Barr (VEB) y los carcinomas epidermoides inducidos por el virus del papiloma humano (VPH). Para evitar los efectos indeseables de la inmunodepresión, se está realizando un gran esfuerzo para inducir la tolerancia específica frente al donante en los linfocitos T del huésped. Una estrategia es evitar que los linfocitos T del huésped reciban señales coestimuladoras de las CD del donante durante la fase inicial de sensibilización. Esto puede lograrse administrando sustancias que bloqueen la interacción de las moléculas B7 situadas en las CD del injerto con el receptor CD28 situado en los linfocitos T del huésped, lo que, al interrumpir la segunda señal de activación del linfocito T, induce la apoptosis o la anergia del linfocito T. Otros métodos son la inyección en los receptores de linfocitos T reguladores enriquecidos con células específicas frente a aloantígenos del donante; estos ensayos están solo en sus inicios.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El número de trasplantes de células madre hematopoyéticas (CMH) para las neoplasias malignas hematológicas, los síndromes de fracaso medular (como la anemia aplásica) y trastornos causados por defectos hereditarios de las CMH (como la anemia falciforme, la talasemia y estados de inmunodeficiencia) está aumentando cada año. El trasplante de células madre hematopoyéticas «modificadas mediante ingeniería genética» obtenidas de los pacientes afectados podría ser útil para tratar formas hereditarias de inmunodeficiencia. Las CMH se obtenían antes de la médula ósea, pero ahora suelen obtenerse de la sangre periférica después de movilizarlas de la médula ósea mediante la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos, o de sangre del cordón umbilical de niños recién nacidos, una fuente rica en CMH. En la mayoría de los trastornos en los que está indicado un trasplante de CMH, se irradia o se trata al receptor con quimioterapia para destruir el sistema inmunitario (y a veces las células cancerosas) y «abrir» nichos en el microambiente medular que nutran a las CMH, lo que permite a las CMH trasplantadas enraizar. Dos problemas importantes complican esta forma de trasplante y lo distinguen de los trasplantes de órganos sólidos: la enfermedad del injerto contra el huésped y la inmunodeficiencia.

Enfermedad del injerto contra el huésped

La EICH ocurre cuando se trasplantan células con competencia inmunitaria o sus precursores a receptores con un sistema inmunitario deteriorado y las células transferidas reconocen aloantígenos en el huésped y atacan a sus tejidos. Se ve con más frecuencia en el marco del trasplante de CMH, pero, en algunos casos, puede ocurrir tras un trasplante de órganos sólidos rico en células linfoides (p. ej., el hígado). Al recibir CMH alógenas, un huésped con el sistema inmunitario comprometido no puede rechazar al injerto, pero los linfocitos T presentes en el injerto del donante

booksmedicos.org

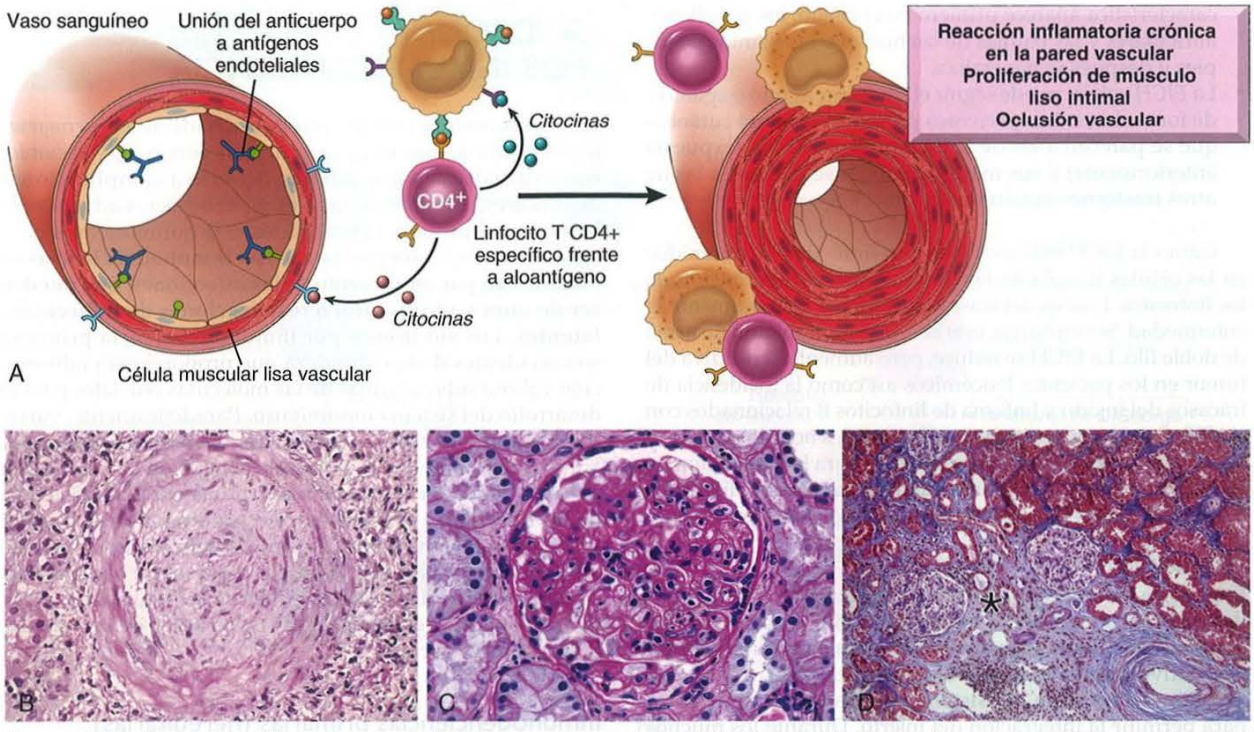


Figura 5.34 Rechazo crónico. (A) Arterioesclerosis del injerto causada por citocinas de los linfocitos T y depósito de anticuerpos. (B) Arterioesclerosis del injerto en un trasplante cardíaco. (C) Glomerulopatía del trasplante, la manifestación característica del rechazo crónico mediado por anticuerpos en el riñón. El glomérulo muestra células inflamatorias dentro de las asas capilares (glomerulitis), acumulación de matriz mesangial y duplicación de la membrana basal capilar. (D) Fibrosis intersticial y atrofia tubular, debidas a la arterioesclerosis de las arterias y las arteriolas en un aloinjerto renal que sufre un rechazo crónico. En esta tinción con tricrómico, la zona azul *(asterisco)* muestra fibrosis, en contraste con el riñón normal *(arriba a la derecha)*. Se muestra una arteria con una arterioesclerosis prominente *(abajo a la derecha)*. *(B, por cortesía del Dr. Richard Mitchell, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C y D, por cortesía del Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)*

perciben el tejido del huésped como extraño y reaccionan contra él. Esto causa la activación de los linfocitos CD4+ y CD8+ del donante, lo que al final causa una inflamación y la muerte de las células del receptor. Para intentar minimizar la EICH, los trasplantes de CMH se realizan entre un donante y un receptor que hayan sido cuidadosamente emparejados en función del HLA usando métodos precisos de secuenciación del ADN.

Hay dos formas de EICH.

- La *EICH aguda* (que ocurre de días a semanas después del trasplante) causa una necrosis de células epiteliales en tres órganos principales: el hígado, la piel y el intestino. La destrucción de los conductos biliares pequeños da lugar a una ictericia, y las úlceras mucosas del intestino provocan una diarrea sanguinolenta. La afectación cutánea (fig. 5.35) se manifiesta en forma de un exantema, que de manera

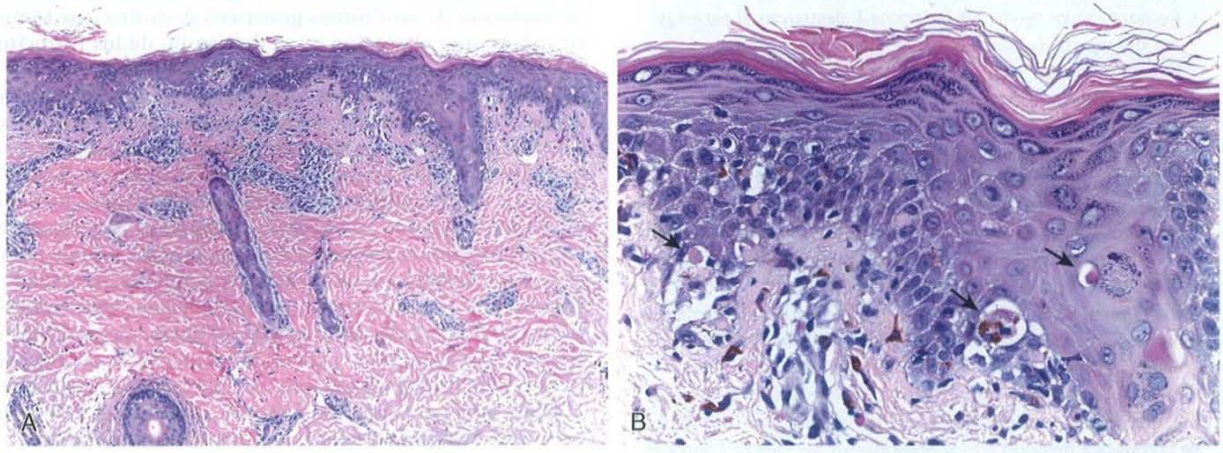


Figura 5.35 Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda que afecta a la piel. (A) Células epiteliales muertas con distribución parcheada e infiltrados dérmicos de células mononucleares (linfocitos y macrófagos). (B) Células epiteliales muertas de distribución focal *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

característica aparece primero en el cuello, los pabellones auriculares y las palmas de las manos y las plantas de los pies y después se generaliza.
- La *EICH crónica* puede seguir el síndrome agudo o aparecer de forma lenta. Los pacientes presentan lesiones cutáneas que se parecen a las de la esclerosis sistémica (expuesta anteriormente) y sus manifestaciones se parecen a las de otros trastornos autoinmunitarios.

Como la EICH está mediada por linfocitos T contenidos en las células trasplantadas del donante, la eliminación de los linfocitos T antes del trasplante elimina prácticamente la enfermedad. Sin embargo, este abordaje ha resultado un arma de doble filo. La EICH se reduce, pero aumenta la recidiva del tumor en los pacientes leucémicos así como la incidencia de fracasos del injerto y linfoma de linfocitos B relacionados con el VEB. Parece que los linfocitos T versátiles no solo median la EICH, sino que también son necesarios para la integración de las CMH trasplantadas, la supresión de los clones de linfocitos B infectados por el VEB y el control de las células leucémicas.

Inmunodeficiencias

Estas son a menudo de duración prolongada en los receptores de trasplantes de CMH. Entre las muchas razones de este deterioro está la lenta reconstitución del sistema inmunitario adaptativo (derivado de las CMH del donante), tras la destrucción o supresión del sistema inmunitario del receptor para permitir la integración del injerto. Durante los muchos meses que pueden ser necesarios para la reconstitución de la inmunidad, los receptores son proclives a sufrir varias infecciones, sobre todo por virus, como el CMV y el VEB.

RESUMEN

RECONOCIMIENTO Y RECHAZO DE TRASPLANTES

- El rechazo de trasplantes de órganos sólidos lo empiezan sobre todo los linfocitos T del huésped que reconocen a los antígenos del HLA extraños del injerto, bien directamente (en las CPA del injerto), o indirectamente (tras la captación y presentación por parte de las CPA del huésped).
- Los tipos y mecanismos de rechazo de injertos de órganos sólidos son los siguientes:
  - *Rechazo hiperagudo:* anticuerpos preformados contra el donante que se unen al endotelio del injerto inmediatamente después del trasplante, lo que conduce a la trombosis, el daño isquémico y el fracaso rápido del injerto.
  - *Rechazo celular agudo:* los linfocitos T destruyen el parénquima del injerto (y sus vasos) por citotoxicidad y reacciones inflamatorias.
  - *Rechazo agudo mediado por anticuerpos (humoral):* los anticuerpos dañan los vasos del injerto.
  - *Rechazo crónico:* dominado por la arterioesclerosis, este tipo se debe a la activación de linfocitos T y anticuerpos. Los linfocitos T pueden secretar citocinas que inducen la proliferación de las células musculares lisas vasculares, y los anticuerpos dañan el endotelio. Las lesiones vasculares y las reacciones de los linfocitos T causan una fibrosis del parénquima.
- El tratamiento del rechazo del injerto se apoya en fármacos inmunodepresores, que inhiben las respuestas inmunitarias contra el injerto.
- El trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) requiere una compatibilidad adecuada entre el donante y el receptor y se complica a menudo con la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y la inmunodeficiencia.

SÍNDROMES POR INMUNODEFICIENCIA

Las inmunodeficiencias pueden dividirse en *primarias* (o *congénitas*), que tienen un origen genético, y *secundarias* (o *adquiridas*), que pueden deberse a complicaciones de cánceres, infecciones, malnutrición o efectos adversos de la inmunodepresión, la irradiación o la quimioterapia para el cáncer y otras enfermedades. **Las inmunodeficiencias se manifiestan por un aumento de las infecciones, que pueden ser de nueva adquisición o reactivaciones de infecciones latentes.** Los síndromes por inmunodeficiencia primaria son accidentes de la naturaleza que proporcionan información valiosa sobre algunas de las moléculas cruciales para el desarrollo del sistema inmunitario. Paradójicamente, varias inmunodeficiencias se asocian también a enfermedades autoinmunitarias, quizás porque la deficiencia da lugar a una pérdida de los mecanismos reguladores o a la persistencia de las infecciones que promueven la autoinmunidad. Aquí expondremos brevemente las inmunodeficiencias primarias más importantes y mejor definidas, para seguir con una descripción más detallada del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), el ejemplo más devastador de inmunodeficiencia secundaria.

Inmunodeficiencias primarias (hereditarias)

Las inmunodeficiencias primarias son trastornos genéticos hereditarios que alteran los mecanismos de la inmunidad innata (fagocitos, linfocitos NK o complemento) o los brazos humoral y/o celular de la inmunidad adaptativa (mediada por los linfocitos B y los linfocitos T, respectivamente). Estas inmunodeficiencias suelen detectarse en la fase de la lactancia, entre los 6 meses y los 2 años de edad, y los signos de sospecha incluyen la predisposición a las infecciones repetidas. Con los avances realizados en los análisis genéticos, ahora se conocen las mutaciones responsables de muchas de estas enfermedades (fig. 5.36). Aquí presentamos algunos ejemplos de inmunodeficiencias, empezando con los defectos más frecuentes en la maduración y la activación de los linfocitos B y T, seguidos de trastornos de la inmunidad innata.

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) abarca una constelación de síndromes genéticos distintos que tienen en común una alteración en el desarrollo de los linfocitos T y/o B maduros y defectos en la inmunidad humoral y celular. Los lactantes afectados debutan con candidiasis oral, un exantema del pañal acentuado y retraso del crecimiento. Algunos niños presentan un exantema generalizado poco después del nacimiento porque se transfieren linfocitos T maternos a través de la placenta y atacan al feto, lo que causa una EICH. Los niños con IDCG están sumamente predispuestos a sufrir infecciones graves recurrentes por una amplia variedad de microorganismos patógenos, como *Candida albicans, Pneumocystis jiroveci, Pseudomonas,* citomegalovirus, varicela y un gran número de bacterias. Sin un trasplante de CMH, la muerte se produce en el primer año de vida. La prevalencia global de la enfermedad es de aproximadamente de 1 por cada 65.000 a 1 por cada 100.000, pero es de 20 a 30 veces más frecuente en algunas poblaciones de indios americanos.

A pesar de las manifestaciones clínicas comunes de las diferentes formas de IDCG, los defectos subyacentes son

booksmedicos.org

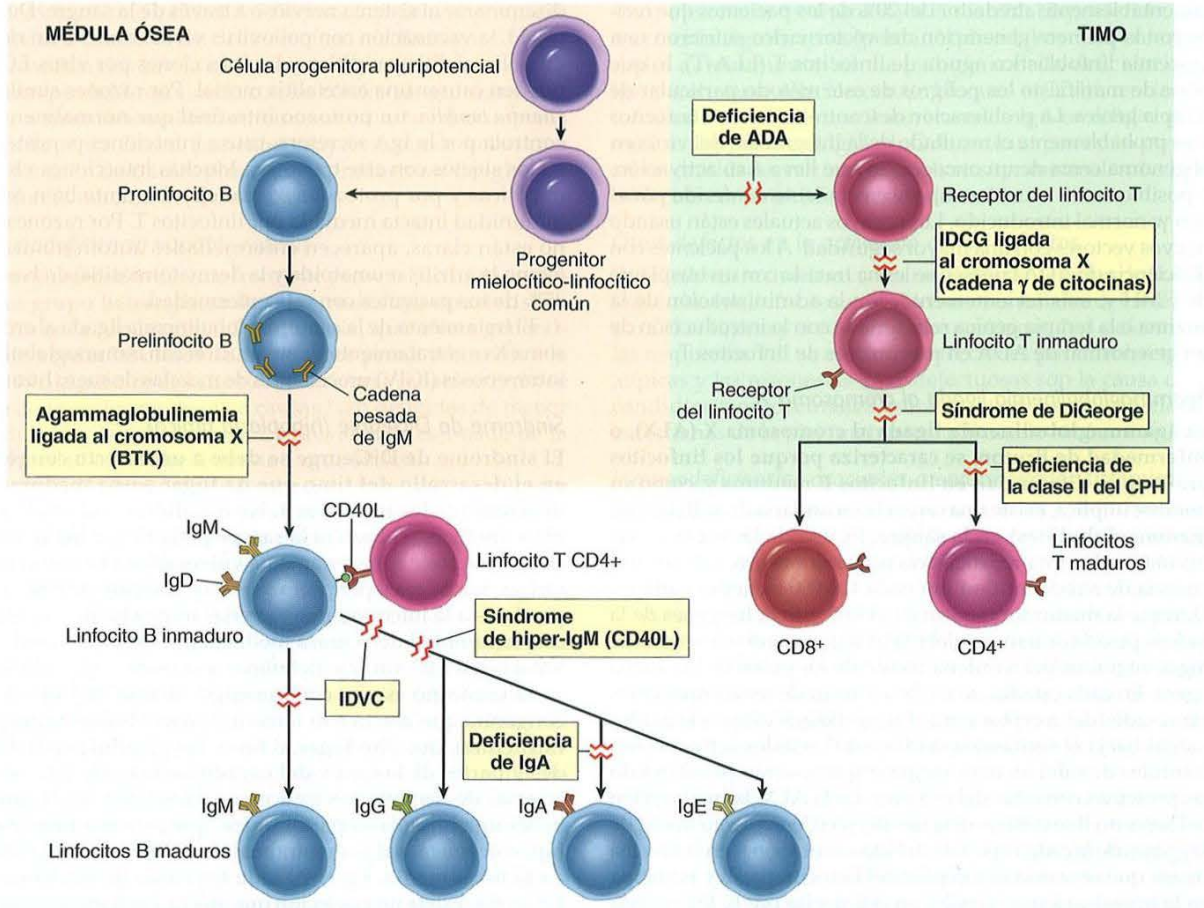


Figura 5.36 Enfermedades por inmunodeficiencias primarias. Se muestran las vías principales de desarrollo linfoide y los bloqueos en estas vías en algunas inmunodeficiencias primarias. Los genes afectados de algunos trastornos están indicados entre paréntesis. *ADA*, adenosina desaminasa; *CD40L*, ligando de CD40 (también conocido como *CD154*); *IDCG*, inmunodeficiencia combinada grave; *IDVC*, inmunodeficiencia variable común.

muy variados. El defecto reside a menudo en el compartimento de los linfocitos T, con una alteración secundaria de la inmunidad humoral. A continuación se describen dos formas importantes.

- *IDCG ligada al cromosoma X*. **Aproximadamente la mitad de los casos de IDCG están ligados al cromosoma X; estos se deben a mutaciones en el gen que codifica la cadena γ común (γc) compartida por los receptores para las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15.** Entre estas citocinas, las señales defectuosas de la IL-7 son la base más importante de la IDCG porque esta citocina es responsable de la estimulación de la supervivencia y la expansión de los precursores inmaduros de los linfocitos B y T en los órganos linfoides generadores.
- *IDCG autosómica recesiva*. **Otro 40-50% de los casos de IDCG siguen un patrón autosómico recesivo de herencia, y aproximadamente la mitad de ellas se deben a mutaciones en la adenosina desaminasa (ADA), una enzima implicada en el metabolismo de las purinas.** La deficiencia de ADA da lugar a la acumulación de metabolitos de trifosfato de adenosina y desoxiadenosina, que inhiben la síntesis de ADN y son tóxicos para los linfocitos. Otras formas autosómicas recesivas de IDCG se deben a defectos en otra vía metabólica de las purinas, un fracaso primario en la expresión del CPH de la clase II o mutaciones en genes que codifican la recombinasa responsable del reordenamiento de los genes del receptor antigénico de los linfocitos.

MORFOLOGÍA

Los hallazgos histológicos en la IDCG dependen del defecto subyacente. En las dos formas más frecuentes (mutación de γc y deficiencia de ADA), el timo es pequeño y no contiene linfocitos. En la IDCG ligada al cromosoma X, el timo contiene lóbulos de células epiteliales indiferenciadas que se parecen a las del timo fetal, mientras que en la IDCG causada por la deficiencia de ADA, pueden hallarse restos de corpúsculos de Hassall. En ambas enfermedades, otros tejidos linfoides son también hipoplásicos, con una pérdida acentuada de las zonas de linfocitos T y en algunos casos zonas de linfocitos T y B.

Actualmente, el trasplante de CMH es la piedra angular del tratamiento. La IDCG ligada al cromosoma X es la primera enfermedad en la que la terapia génica ha resultado exitosa. Con la terapia génica se expresa un gen normal de γc usando un vector vírico en CMH tomadas de los pacientes y las células se trasplantan entonces de nuevo a los pacientes. La experiencia clínica es pequeña, pero en algunos pacientes se ha demostrado la reconstitución de su sistema inmunitario durante varios años después del tratamiento. Sin embargo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lamentablemente alrededor del 20% de los pacientes que recibieron la primera generación del vector vírico sufrieron una leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T), lo que pone de manifiesto los peligros de este método particular de terapia génica. La proliferación descontrolada de los linfocitos T es probablemente el resultado de la integración del virus en el genoma cerca de un oncogén, lo que lleva a su activación, y posiblemente a una ventaja de crecimiento conferida por el gen γc normal introducido. Los ensayos actuales están usando nuevos vectores con una mayor seguridad. A los pacientes con deficiencia de ADA también se les ha tratado con un trasplante de CMH y, más recientemente, con la administración de la enzima o la terapia génica relacionada con la introducción de un gen normal de ADA en precursores de linfocitos T.

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), o enfermedad de Bruton, se caracteriza porque los linfocitos pre-B no se diferencian en linfocitos B maduros y, como su nombre implica, existe una carencia secundaria de anticuerpos (gammaglobulinas) en la sangre. Es una de las formas más frecuentes de inmunodeficiencia primaria y ocurre con una frecuencia de alrededor de 1 por cada 100.000 lactantes varones. Durante la maduración normal del linfocito B, los genes de la cadena pesada de inmunoglobulinas (Ig) se reordenan en primer lugar, seguidos del reordenamiento de los genes de la cadena ligera. En cada estadio, se reciben señales de los componentes expresados del receptor para el antígeno que dirigen la maduración hacia el siguiente estadio; estas señales actúan como controles de calidad, para asegurar que se están produciendo las proteínas correctas del receptor. En la ALX, la maduración del linfocito B se detiene después del reordenamiento inicial de los genes de la cadena pesada debido a mutaciones en la tirosina cinasa que se asocia al receptor del linfocito pre-B y participa en la transducción de señales en el linfocito pre-B. Esta cinasa se llama *tirosina cinasa de Bruton (BTK)*. Cuando la BTK no es funcional, el receptor del linfocito pre-B no puede enviar señales a las células para progresar en la vía de maduración. Por ello, no se producen cadenas ligeras de Ig, y la molécula completa de Ig que contiene cadenas pesadas y ligeras no puede ensamblarse ni ser transportada a la membrana celular, aunque pueden encontrarse cadenas pesadas libres en el citoplasma. Como el gen *BTK* está en el cromosoma X, el trastorno solo se ve en los hombres. Se han descrito casos esporádicos con las mismas características en las mujeres, debido posiblemente a mutaciones en otros genes que actúan en la misma vía.

La enfermedad se caracteriza clásicamente por una profunda reducción del número de linfocitos B en la sangre y los órganos linfoides secundarios y una ausencia de centros germinales y células plasmáticas en estos órganos. El número y las respuestas de linfocitos T pueden ser normales.

La enfermedad no suele manifestarse hasta los 6 meses de edad aproximadamente, cuando se agotan los anticuerpos maternos transportados a través de la placenta. En la mayoría de los casos, las infecciones bacterianas recurrentes de la vía respiratoria, como la faringitis aguda y crónica, la sinusitis, la otitis media, la bronquitis y la neumonía, llaman la atención sobre el defecto inmunitario subyacente. Casi siempre, los microorganismos causales son *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*, microorganismos que son normalmente opsonizados por anticuerpos y eliminados por fagocitosis. Como los anticuerpos son importantes para neutralizar a ciertos virus infecciosos, los sujetos con esta enfermedad son también proclives a sufrir algunas infecciones víricas, especialmente las causadas por enterovirus. Estos virus infectan el tubo digestivo, y desde allí pueden diseminarse al sistema nervioso a través de la sangre. De este modo, la vacunación con poliovirus vivos conlleva un riesgo de poliomielitis paralítica y las infecciones por virus ECHO pueden causar una encefalitis mortal. Por razones similares, *Giardia lamblia*, un protozoo intestinal que normalmente se controla por la IgA secretora, causa infecciones persistentes en los sujetos con este trastorno. Muchas infecciones víricas, micóticas y por protozoos se manejan bastante bien con la inmunidad intacta mediada por linfocitos T. Por razones que no están claras, aparecen enfermedades autoinmunitarias (como la artritis reumatoide y la dermatomiositis) en hasta el 35% de los pacientes con esta enfermedad.

El tratamiento de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X es el tratamiento de sustitución con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) procedentes de mezclas de suero humano.

Síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica)

El síndrome de DiGeorge se debe a un defecto congénito en el desarrollo del timo que da lugar a una maduración deficiente de los linfocitos T. No hay linfocitos T en los ganglios linfáticos, el bazo ni la sangre periférica, y los lactantes con este defecto son sumamente vulnerables a las infecciones víricas, micóticas y por protozoos. Los pacientes también son proclives a la infección por bacterias intracelulares, debido a una inmunidad defectuosa mediada por los linfocitos T. Los linfocitos B y las inmunoglobulinas séricas no suelen afectarse.

El trastorno es una consecuencia de una malformación congénita que afecta a la tercera y cuarta bolsas faríngeas, estructuras que dan lugar al timo, las glándulas paratiroides y partes de la cara y del cayado aórtico. De este modo, además de los defectos tímicos y de los linfocitos T, puede haber una hipoplasia paratiroidea, que provoca una tetania hipocalcémica, así como anomalías congénitas adicionales en la línea media. En el 90% de los casos de síndrome de DiGeorge existe una deleción que afecta a la región cromosómica 22q11, expuesta en el capítulo 7. El trasplante de tejido tímico ha tratado con éxito a algunos lactantes afectados. En los pacientes con defectos parciales, la inmunidad puede mejorar espontáneamente con la edad.

Síndrome de hipergammaglobulinemia M

Esta enfermedad se caracteriza por la producción de concentraciones normales (o incluso supranormales) de anticuerpos IgM y concentraciones reducidas de los isotipos IgG, IgA e IgE; el defecto subyacente es una incapacidad de los linfocitos T para activar a los linfocitos B. De como se expuso anteriormente, muchas de las funciones de los linfocitos T CD4+ colaboradores requieren la unión del CD40 situado en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas con el CD40L (también llamado *CD154*) expresado en los linfocitos T activados por el antígeno. Esta interacción desencadena el cambio de clase y la maduración de la afinidad en los linfocitos B y estimula las funciones microbicidas de los macrófagos. Aproximadamente el 70% de los sujetos con síndrome de hipergammaglobulinemia M tienen una forma ligada al cromosoma X de la enfermedad, causada por mutaciones en el gen que codifica CD40L localizado en Xq26. En el resto de los pacientes, la enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva debido a mutaciones con pérdida de función que afectan a CD40 o a una enzima llamada *citidina desaminasa inducida por la activación (AID)*, una enzima editora de ADN que es necesaria para el cambio de clase de Ig y la maduración de su afinidad.

Los pacientes acuden con infecciones piógenas recurrentes debido a las bajas concentraciones de anticuerpos IgG opsonizadores. Los que padecen mutaciones de CD40L también son proclives a sufrir neumonías provocadas por infecciones por

booksmedicos.org

el microorganismo intracelular *Pneumocystis jiroveci*, porque se ve afectada la activación del macrófago mediada por CD40L, una reacción clave de la inmunidad celular. En ocasiones, los anticuerpos IgM reaccionan con las células sanguíneas y dan lugar a anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia y neutropenia. En los pacientes mayores, puede haber una proliferación de células plasmáticas productoras de IgM que infiltran la mucosa del tubo digestivo.

Inmunodeficiencia variable común

Esta entidad relativamente frecuente pero mal definida engloba **un grupo heterogéneo de trastornos cuya característica común es la hipogammaglobulinemia, que afecta generalmente a todas las clases de anticuerpos pero a veces solo a la IgG.** El diagnóstico de la inmunodeficiencia variable común se basa en la exclusión de otras causas bien definidas de menor producción de anticuerpos. La prevalencia estimada de la enfermedad es de alrededor de 1 cada 50.000.

Aunque la mayoría de los pacientes tienen un número normal de linfocitos B maduros, no hay células plasmáticas, lo que indica un bloqueo en la diferenciación del linfocito B. En consonancia con esta idea, las zonas de linfocitos B de los tejidos linfáticos (es decir, los folículos linfoides en los ganglios, el bazo y el intestino) tienden a ser hipoplásicas. El aumento de tamaño de las zonas de linfocitos B puede reflejar una activación incompleta, de modo que los linfocitos B pueden proliferar en respuesta al antígeno pero no diferenciarse en células plasmáticas productoras de anticuerpos. La producción defectuosa de anticuerpos se ha atribuido de forma variable a defectos intrínsecos de los linfocitos B, una cooperación deficiente de los linfocitos T o una actividad supresora excesiva de los linfocitos T. Paradójicamente, estos pacientes tienden a sufrir varios trastornos autoinmunitarios (anemia hemolítica, anemia perniciosa) así como tumores linfoides. La inmunodeficiencia variable común puede ser genética o adquirida. Se han descubierto diferentes causas genéticas, como las mutaciones en un receptor para BAFF, una citocina que promueve la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B, y en una molécula llamada ICOS (coestimulador inducible), un homólogo a CD28 que contribuye a la función de los linfocitos T colaboradores foliculares. Sin embargo, en la mayoría de los casos se desconoce la base genética.

Los pacientes suelen acudir con infecciones bacterianas sinopulmonares recurrentes. Alrededor del 20% de los pacientes tienen infecciones recurrentes por virus del herpes, y también pueden aparecer infecciones graves por enterovirus que provocan meningoencefalitis. Los sujetos con este trastorno también tienden a presentar una diarrea persistente causada por *G. lamblia*. Al contrario que la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la inmunodeficiencia variable común afecta a los dos sexos por igual, y el comienzo de los síntomas es más tardío, en la infancia o la adolescencia. Como en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, estos pacientes tienen una elevada frecuencia de enfermedades autoinmunitarias (aproximadamente un 20%), incluida la artritis reumatoide. El riesgo de neoplasias malignas linfoides también está aumentado y se ha descrito un aumento del cáncer gástrico.

Deficiencia aislada de IgA

Se trata de la inmunodeficiencia primaria más frecuente y afecta a alrededor de 1 de cada 700 sujetos de raza blanca. Como se ha señalado anteriormente, la IgA es la principal inmunoglobulina en las secreciones mucosas y, por ello, está implicada en la defensa de las vías respiratorias y del tubo digestivo. Las defensas mucosas debilitadas debidas a la deficiencia de IgA predisponen a estos pacientes a las infecciones sinopulmonares recurrentes y a la diarrea. Hay, además, una asociación significativa (pero inexplicada) con las enfermedades autoinmunitarias. La patogenia de la deficiencia de IgA parece tener relación con un bloqueo en la diferenciación terminal de los linfocitos B secretores de IgA en células plasmáticas; las subclases IgM e IgG de anticuerpos están presentes en cantidades normales o incluso supranormales. La base molecular de este defecto es desconocida.

Otros defectos en la activación de los linfocitos

Se han descrito muchos casos inusuales de defectos de la activación de los linfocitos que afectan a las señales del receptor para el antígeno y a varias vías bioquímicas. Los defectos en las respuestas T_H1 se asocian a infecciones por micobacterias atípicas y las respuestas T_H17 defectuosas son la causa de la candidiasis mucocutánea crónica así como de infecciones bacterianas de la piel (un trastorno llamado *síndrome de Job*).

Inmunodeficiencias asociadas a enfermedades sistémicas

En algunos trastornos sistémicos hereditarios, la inmunodeficiencia es un problema clínico destacado. A continuación se describen dos ejemplos representativos de tales enfermedades.

- El *síndrome de Wiskott-Aldrich* es una enfermedad ligada al cromosoma X caracterizada por trombocitopenia, eccema y una acentuada predisposición a las infecciones recurrentes que da lugar a la muerte temprana. El timo es normal, al menos al principio de la enfermedad, pero hay una pérdida progresiva de linfocitos T de la sangre y de las zonas de linfocitos T (zonas paracorticales) de los ganglios linfáticos, con defectos variables en la inmunidad celular. Los pacientes no producen anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, y la respuesta a los antígenos proteicos es mala. Las concentraciones séricas de IgM son bajas, pero las de IgG suelen ser normales y, paradójicamente, las de IgA e IgE están a menudo elevadas. El síndrome se debe a mutaciones en un gen ligado al cromosoma X que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP). WASP pertenece a una familia de proteínas transmisoras de señales que conectan receptores de membrana, como los receptores para el antígeno, con elementos del citoesqueleto. La proteína WASP participa en las respuestas dependientes del citoesqueleto, incluidas la migración celular y la transducción de la señal, pero se desconoce cómo esto contribuye a las funciones de los linfocitos y las plaquetas. El único tratamiento es el trasplante de CMH.
- La *ataxia telangiectasia* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una marcha anómala (ataxia), malformaciones vasculares (telangiectasias), deficiencias neurológicas, una mayor incidencia de tumores e inmunodeficiencia. Los defectos inmunitarios son de gravedad variable y pueden afectar a los linfocitos B y a los linfocitos T. La anomalía inmunitaria humoral más destacada es una producción defectuosa de anticuerpos con el isotipo cambiado, sobre todo IgA e IgG2. Los defectos de los linfocitos T suelen ser menos pronunciados y pueden asociarse a una hipoplasia tímica. Los pacientes experimentan infecciones bacterianas respiratorias superiores e inferiores, múltiples fenómenos autoinmunitarios y una frecuencia creciente de cánceres, en particular de tumores linfoides, al envejecer. El gen responsable de este trastorno codifica una proteína llamada ATM (ataxia telangiectasia mutada), un sensor del daño del ADN que activa puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en células con el ADN dañado. La ausencia de ATM conduce también a anomalías en la recombinación de genes de receptores para el antígeno (y, por lo tanto, defectos en la generación de estos receptores) y en el cambio de isotipos de anticuerpos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Defectos en la inmunidad innata

Los defectos hereditarios en la respuesta inmunitaria innata temprana suelen afectar a las funciones del leucocito o del sistema del complemento y aumentan la predisposición a las infecciones (tabla 5.13). A continuación se resumen algunos defectos cuya base molecular se ha definido.

Defectos en la función del leucocito

- Las *deficiencias en la adhesión del leucocito (DAL)* se deben a defectos hereditarios en las moléculas de adhesión que alteran el reclutamiento de leucocitos en las zonas de infección, lo que da lugar a infecciones bacterianas recurrentes. DAL1 se debe a defectos en la cadena β_2 que comparten las integrinas LFA-1 y Mac-1, mientras que DAL2 se debe a un defecto en una fucosilo transferasa que es necesaria para sintetizar sialil-Lewis X funcional, el ligando de la E-selectina y la P-selectina.
- La *enfermedad granulomatosa crónica* se debe a defectos hereditarios en genes que codifican componentes de la fagocito oxidasa, la enzima fagolisosómica que genera ERO como el superóxido ($O_2^{\cdot}$), lo que impide la lisis de las bacterias y explica la predisposición a sufrir infecciones bacterianas recurrentes. El nombre de esta enfermedad procede de la reacción inflamatoria crónica rica en macrófagos que aparece en los lugares de infección si la defensa inicial del neutrófilo es inadecuada. Estos grupos de macrófagos activados forman granulomas en un intento de aislar a los microbios.
- El *síndrome de Chédiak-Higashi* se caracteriza por una fusión defectuosa de los fagosomas y los lisosomas, lo que altera la función del fagocito y la predisposición a las infecciones. Las principales anomalías de los leucocitos son la neutropenia, la desgranulación defectuosa y la muerte tardía de los microbios. Los leucocitos afectados contienen gránulos gigantes, que se ven fácilmente en extensiones de sangre periférica y se cree que son el resultado de una fusión aberrante de los fagolisosomas. Además, hay anomalías en los melanocitos (que conducen al albinismo), las células del sistema nervioso (asociadas a defectos neurales) y las plaquetas (lo que causa trastornos hemorrágicos). El gen asociado a este trastorno codifica una gran proteína citosólica llamada LYST, que se cree que regula el tráfico de los lisosomas.
- Los *defectos de los TLR* son inusuales pero informativos. Las mutaciones en *TLR3*, un receptor para el ARN vírico, dan lugar a una encefalitis recurrente por herpes simple, y las mutaciones en *MYD88*, una proteína adaptadora necesaria para la transmisión de la señal de múltiples TLR, se asocian a una neumonía bacteriana destructiva.

Tabla 5.13 Inmunodeficiencias hereditarias frecuentes de los leucocitos fagocíticos y del sistema del complemento

Enfermedad	Defecto
Defectos en la función de los leucocitos	
Deficiencia de la adhesión del leucocito 1	Deficiencia de la adhesión del leucocito por mutaciones en la cadena β de las integrinas CD11/CD18
Deficiencia de la adhesión del leucocito 2	Deficiencia de la adhesión del leucocito debida a mutaciones en la fucosilo transferasa necesaria para la síntesis de oligosacáridos sialilados (receptor para las selectinas)
Síndrome de Chédiak-Higashi	Disminución de las funciones del leucocito debidas a mutaciones que afectan a proteínas implicadas en el tráfico de membrana lisosómica
Enfermedad granulomatosa crónica	Reducción del estallido oxidativo
Ligada al cromosoma X	Fagocito oxidasa (componente membranario)
Autosómica recesiva	Fagocito oxidasa (componentes citoplásmicos)
Deficiencia de mieloperoxidasa	Reducción de la muerte de los microbios debido a un sistema MPO-H_2O_2 defectuoso
Defectos en el sistema del complemento	
Deficiencia de C2 y C4	Activación defectuosa de la vía clásica; da lugar a una menor resistencia a la infección y una peor eliminación de los inmunocomplejos
Deficiencia de C3	Defectos en todas las funciones del complemento
Deficiencia de proteínas reguladoras del complemento	Activación excesiva del complemento; entre los síndromes clínicos están el angioedema, la hemoglobinuria paroxística y otros

Modificado en parte de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, et al, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 2, New York, 1992, Raven Press, pp 860–861.

Deficiencias que afectan al sistema del complemento

- Se han descrito deficiencias de varios *componentes del complemento* y la más frecuente es la de C2. Las deficiencias de *C2* o *C4*, componentes tempranos de la vía clásica, se asocian a un aumento de infecciones bacterianas o víricas; sin embargo, muchos pacientes son asintomáticos, probablemente porque la vía alternativa del complemento controla la mayoría de las infecciones. Sorprendentemente, en algunos pacientes con deficiencia de C2, C4 o C1q, la manifestación dominante es la enfermedad autoinmunitaria similar al LES, posiblemente debido a que estos factores participan en la eliminación de los inmunocomplejos. La deficiencia de *C3* es inusual. Se asocia a infecciones piógenas graves y a una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos. La deficiencia de los componentes tardíos C5 a C9 da lugar a una mayor predisposición a las infecciones recurrentes por bacterias *Neisseria* (gonocócicas y meningocócicas), ya que este microorganismo tiene paredes celulares finas y es especialmente sensible a las acciones líticas del complemento.
- Los defectos en las *proteínas reguladoras del complemento* dan lugar a una inflamación o lesión celular excesivas. Una deficiencia del *inhibidor de C1 (C1 INH)* da lugar a un trastorno autosómico dominante llamado *angioedema hereditario*. El C1 INH es un inhibidor de muchas proteasas, como la calicreína y el factor de la coagulación XII, ambos implicados en la producción de péptidos vasoactivos como la bradicinina. Por lo tanto, la actividad defectuosa de C1 INH conduce a una producción excesiva de bradicinina, que es un potente vasodilatador. Los pacientes afectados tienen episodios de edema que afectan a la piel y las superficies mucosas así como a la laringe y el tubo digestivo. Las deficiencias adquiridas de otras proteínas reguladoras del complemento son la causa de la *hemoglobinuria paroxística nocturna* (v. capítulo 12), mientras que algunos casos de *síndrome hemolítico urémico* (v. capítulo 14) se relacionan con defectos hereditarios de las proteínas reguladoras del complemento.

booksmedicos.org

RESUMEN

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (HEREDITARIAS)

- Estas enfermedades se deben a mutaciones heredadas de genes implicados en la maduración o función de los linfocitos, o en la inmunidad innata.
- Algunos de los trastornos más frecuentes que afectan a los linfocitos y la respuesta inmunitaria adaptativa son:
  - *IDCG ligada al cromosoma X:* fallo en la maduración de los linfocitos T y B; mutación en la cadena γ común de un receptor para citocinas, que lleva a un fallo en la transmisión de las señales de la IL-7 y a una linfopoyesis defectuosa.
  - *IDCG autosómica recesiva:* fallo en el desarrollo de los linfocitos T; defecto secundario en las respuestas de anticuerpos; aproximadamente el 50% de los casos se deben a una mutación en el gen que codifica la ADA, lo que conduce a la acumulación de metabolitos tóxicos durante la maduración y proliferación del linfocito.
  - *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX):* fallo en la maduración de los linfocitos B, ausencia de anticuerpos; causada por mutaciones en el gen *BTK*, que codifica la tirosina cinasa del linfocito B, necesaria para las señales de maduración producidas por los receptores del linfocito pre-B y del linfocito B.
  - *Síndrome de DiGeorge:* fallo en el desarrollo del timo, con una deficiencia de linfocitos T.
  - *Síndrome de hipergammaglobulinemia M ligado al cromosoma X:* fallo en la producción de anticuerpos de afinidad alta con isotipo cambiado (IgG, IgA, IgE); mutaciones en genes que codifican CD40L o la citosina desaminasa inducida por la activación.
  - *Inmunodeficiencia variable común:* defectos en la producción de anticuerpos; causa desconocida en la mayoría de los casos.
  - *Deficiencia selectiva de IgA:* fallo en la producción de IgA; causa desconocida.
- Las deficiencias en la inmunidad innata comprenden defectos en la función de los leucocitos, el complemento y receptores de la inmunidad innata.
- Estas enfermedades debutan en la clínica con una mayor tendencia a sufrir infecciones al principio de la vida.

Inmunodeficiencias secundarias (adquiridas)

Las inmunodeficiencias secundarias (adquiridas) pueden encontrarse en sujetos con cáncer, diabetes y otras enfermedades metabólicas, malnutrición, infección crónica y en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia por cáncer o fármacos inmunodepresores para evitar el rechazo del injerto o tratar enfermedades autoinmunitarias (tabla 5.14). Como grupo, las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes que los trastornos de origen genético primario. A continuación se expone la que es quizás la inmunodeficiencia secundaria más importante, el sida, que se ha convertido en uno de los mayores azotes de la humanidad.

Tabla 5.14 Causas de inmunodeficiencias secundarias (adquiridas)

Causa	Mecanismo
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	Eliminación de linfocitos T CD4+ colaboradores
Tratamientos mediante radiación y quimioterapia para el cáncer	Reducción de precursores de todos los leucocitos en la médula ósea
Afectación de la médula ósea por cánceres (metástasis, leucemias)	Desarrollo de los leucocitos debido al desplazamiento de los progenitores
Malnutrición proteico-calórica	Alteraciones metabólicas inhiben la maduración y función de los linfocitos
Extirpación del bazo	Reducción de la fagocitosis de los microbios

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El sida es una enfermedad causada por el retrovirus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se caracteriza por una profunda inmunodepresión que lleva a infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas. Aunque el sida se identificó por primera vez como una entidad propia en la década de los años ochenta, se ha convertido en una de las enfermedades más devastadoras de la historia. De los 36 millones de sujetos infectados por el VIH en todo el mundo, alrededor del 70% están en África y el 20% en Asia. Más de 25 millones de muertes son atribuibles al VIH/sida, con de 1 a 2 millones de muertes anuales. Se han obtenido fármacos antirretrovirales, pero la infección continúa propagándose en partes del mundo donde no se dispone fácilmente de estos tratamientos, y en algunos países africanos más del 30% de la población está infectada por el VIH. A pesar del progreso notable realizado en el tratamiento farmacológico del sida, la cura es aún un objetivo lejano. La llegada de estos fármacos también suscita su propia preocupación trágica; como más sujetos viven infectados por el VIH, el riesgo de diseminación de la infección aumentará si se relaja la vigilancia.

La enorme carga médica y social del sida ha llevado a una explosión de investigaciones dirigidas a comprender esta moderna plaga y su notable capacidad de menoscabar las defensas del huésped. La literatura médica sobre el VIH y el sida es vasta. Aquí resumiremos los datos disponibles actualmente sobre la epidemiología, la patogenia y las características clínicas de la infección por el VIH.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos realizados en EE. UU. han identificado cinco grupos de adultos con alto riesgo de sufrir sida.

- Los hombres homosexuales o bisexuales constituyen el mayor grupo, que representa alrededor del 50% de los casos descritos. Aproximadamente un 5% de este grupo son también consumidores de drogas por vía intravenosa.
- Los contactos heterosexuales de miembros de otros grupos de riesgo alto constituyeron alrededor del 20% de las infecciones entre 2001 y 2004. En África y Asia, este es con diferencia el mayor grupo de los pacientes con infecciones nuevas, la mayoría de las cuales aparecen en mujeres infectadas por parejas de hombres.
- Los consumidores de drogas por vía intravenosa sin antecedentes de homosexualidad representaban en torno al 20% de los sujetos infectados y el 9% de los casos nuevos en 2009.
- Los hemofílicos supervivientes, especialmente los que recibieron grandes cantidades de concentrados de factor VIII o factor IX antes de 1985, suponen alrededor del 0,5% de todos los casos.
- Otros receptores de sangre completa o hemoderivados infectados por el VIH (p. ej., plaquetas, plasma) suponen alrededor del 1% de los pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Infección por VIH del recién nacido. Cerca del 2% de todos los casos de sida ocurren en la población pediátrica. La gran mayoría adquieren la infección por la transmisión del virus desde la madre al niño (comentado más adelante).
- En aproximadamente el 5% de los casos no pueden determinarse los factores de riesgo.

De la exposición anterior debe quedar claro que **la transmisión del VIH se produce bajo condiciones que facilitan el intercambio de sangre o líquidos corporales que contengan el virus o células infectadas por el virus.** Las tres principales vías de transmisión son el contacto sexual, la inoculación parenteral y el paso del virus desde las madres infectadas a sus recién nacidos.

- La *transmisión sexual* es el modo dominante de infección en todo el mundo, responsable de más del 75% de todos los casos de transmisión del VIH. Como la mayoría de los sujetos infectados en EE. UU. son hombres homosexuales, esta forma de transmisión sexual es la más prevalente. El virus es transportado en el semen y entra en el cuerpo del receptor a través de abrasiones en las mucosas rectal u oral o por contacto directo con las células mucosas. La diseminación del virus se produce de dos formas: 1) inoculación directa en los vasos sanguíneos por el traumatismo, y 2) infección de CD o linfocitos CD4+ que están dentro de la mucosa. La transmisión sexual del VIH aumenta con enfermedades de transmisión sexual coexistentes, especialmente las asociadas a úlceras genitales.
- La *transmisión parenteral* del VIH se ha producido en consumidores de drogas por vía intravenosa, hemofílicos que recibieron concentrados contaminados del factor VIII y del factor IX y otros receptores de hemoderivados contaminados. En EE. UU. y en el momento actual, la transmisión parenteral es frecuente solo entre los consumidores de drogas intravenosas. La transmisión tiene lugar por compartir agujas, jeringuillas y otra parafernalia contaminada con sangre que contenga el VIH. La transmisión del VIH por transfusiones de sangre o hemoderivados, como el factor VIII liofilizado y concentrados de factor IX, se ha eliminado prácticamente gracias a las medidas de salud pública, incluidos el cribado de la sangre donada y del plasma en busca de anticuerpos frente al VIH, criterios de pureza más exigentes en los preparados de factor VIII y factor IX y el cribado de los donantes en función de sus antecedentes. Sigue habiendo un riesgo sumamente bajo de adquirir el sida por la transfusión de sangre seronegativa, porque un sujeto recientemente infectado puede no presentar todavía anticuerpos. En la actualidad, este riesgo se calcula en 1 de entre más de 2 millones de unidades de sangre transfundidas.
- Como ya se ha comentado, la *transmisión de la madre al niño* es la principal causa de sida pediátrico. Las madres infectadas pueden transmitir la infección a su descendencia por tres vías: 1) a través del útero por diseminación transplacentaria; 2) durante el paso a través del canal del parto infectado en el momento del parto, y 3) después del nacimiento por la ingestión de leche materna. Entre ellas, la transmisión durante el nacimiento (intraparto) y en el período inmediato posterior (periparto) se considera el modo más frecuente en EE. UU. La transmisión publicada varía del 7 al 49% en diferentes partes del mundo. El mayor riesgo de transmisión se asocia a una carga vírica materna elevada y recuentos bajos de linfocitos T CD4+ así como corioamnionitis. Afortunadamente, el tratamiento antirretroviral administrado a las mujeres embarazadas infectadas en EE. UU. ha casi eliminado la transmisión entre madres e hijos, pero sigue siendo una fuente importante de infección en áreas donde no se dispone de estos tratamientos.

Ha surgido una gran preocupación entre el público general y los profesionales sanitarios por la propagación de la infección por el VIH fuera de los grupos de alto riesgo. Estudios extensos indican que la infección por el VIH no puede transmitirse a través de un contacto casual personal en el hogar, el lugar de trabajo ni el colegio. La propagación por picaduras de insectos es casi imposible. Respecto a la transmisión de la infección por el VIH a los profesionales sanitarios, hay un riesgo sumamente pequeño, pero evidente. Se ha demostrado la seroconversión después de un pinchazo accidental con agujas o la exposición de piel no íntegra a sangre infectada en accidentes de laboratorio. Tras accidentes con pinchazos con agujas, se cree que el riesgo de seroconversión es aproximadamente de un 0,3%, y que el tratamiento antirretroviral administrado en las siguientes 24 a 48 h del pinchazo puede reducir mucho el riesgo de infección. Como dato comparativo, cabe decir que aproximadamente el 30% de las personas que se exponen accidentalmente a sangre infectada por la hepatitis B se hacen seropositivas.

Propiedades del VIH

El VIH es un retrovirus humano no transformador de la familia de los lentivirus. Incluidos en este grupo están el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia de los simios, el virus visna de las ovejas, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la anemia infecciosa equina.

Se han aislado de los pacientes dos formas con una constitución genética distinta pero relacionada del VIH, llamadas VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el tipo más frecuente asociado al sida en EE. UU., Europa y África Central, mientras que el VIH-2 causa una enfermedad similar sobre todo en África Occidental y la India. La exposición que sigue se relaciona sobre todo con el VIH-1, pero es generalmente aplicable también al VIH-2.

Estructura del VIH

Como la mayoría de los retrovirus, el virión de VIH-1 es esférico y contiene un centro en forma de cono electrodenso rodeado por una envuelta lipídica procedente de la membrana celular del huésped (fig. 5.37). El centro del virus contiene: 1) la proteína principal de la cápside p24; 2) la proteína nucleocapsídica p7/p9; 3) dos copias del ARN genómico vírico, y 4) las tres enzimas víricas (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa). p24 es el antígeno vírico más abundante y es el antígeno detectado con un análisis que se emplea ampliamente para diagnosticar la infección por el VIH. El centro del virus está rodeado de una proteína de la matriz llamada *p17*, que se dispone por debajo de la cubierta del virión. Adornando la cubierta del virus hay dos glucoproteínas víricas, gp120 y gp41, que son cruciales para la infección por el VIH de las células.

El genoma del ARN del VIH-1 contiene los genes *gag*, *pol* y *env*, que son típicos de los retrovirus. Los productos de los genes *gag* y *pol* son grandes proteínas precursoras que son escindidas por la proteasa vírica para dar lugar a proteínas maduras. Además de estos tres genes retrovirales convencionales, el VIH contiene varios genes accesorios, como *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* y *vpu*, que regulan la síntesis y el ensamblaje de las partículas víricas infecciosas y la patogenicidad del virus.

El análisis molecular de diferentes cepas de VIH-1 ha revelado una variabilidad considerable en ciertas partes del genoma vírico, sobre todo dentro de secuencias que codifican

booksmedicos.org

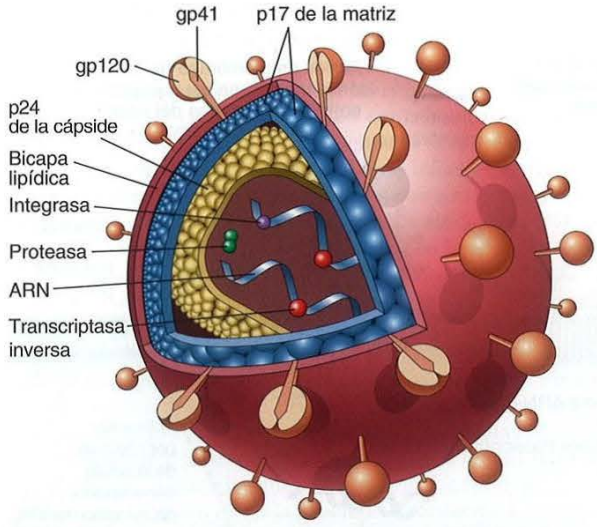


Figura 5.37 La estructura del virión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1. La partícula vírica está cubierta por una bicapa lipídica derivada de la célula huésped y tachonada con las glucoproteínas víricas gp41 y gp120.

regiones particulares de las glucoproteínas de la cubierta. Como la respuesta de anticuerpos contra el VIH-1 se dirige contra su envoltura, tal variabilidad constituye un problema para el desarrollo de una vacuna con un solo antígeno. Basándonos en la variación génica, el VIH-1 puede dividirse en tres subgrupos, designados M (mayor), O (atípico, en inglés *outlier*) y N (ni M ni O). Los virus del grupo M son los más frecuentes en todo el mundo, y se dividen a su vez en varios subtipos, o clados, designados A a K. Varios subtipos difieren en su distribución geográfica; por ejemplo, el subtipo B es el más frecuente en Europa occidental y EE. UU., mientras que el subtipo E es el clado más frecuente en Tailandia. En la actualidad el clado C es el que más rápidamente se está extendiendo por todo el mundo, y está presente en la India, Etiopía y Sudáfrica.

Patogenia de la infección por el VIH y el sida

Aunque el VIH puede infectar muchos tejidos, las dos principales dianas de la infección son el sistema inmunitario y el sistema nervioso central. Los efectos de la infección por el VIH sobre cada uno de estos dos sistemas se exponen por separado.

La principal característica del sida es una profunda inmunodeficiencia, que afecta sobre todo a la inmunidad celular. Esto se debe sobre todo a la infección y posterior pérdida de los linfocitos T CD4+ así como a una alteración de la función de los linfocitos T colaboradores supervivientes y de otras células inmunitarias. Primero describiremos los mecanismos implicados en la entrada del virus en los linfocitos T y los macrófagos y el ciclo replicativo del virus dentro de las células. A esto seguirá una revisión más detallada de la interacción entre el VIH y sus dianas celulares.

Ciclo vital del VIH

El ciclo vital del VIH consiste en la infección de las células, la integración del provirus en el genoma de la célula huésped, la activación de la replicación vírica y la producción y liberación del virus infeccioso (fig. 5.38). Las moléculas y los mecanismos de cada uno de estos pasos se conocen con un detalle considerable.

Infección de las células por el VIH

El VIH infecta a las células usando la molécula CD4 como receptor y varios receptores para quimiocinas como correceptores (v. fig. 5.38). La unión de la gp120 del VIH al CD4 es esencial para la infección y responsable del tropismo del virus por los linfocitos T CD4+ y por los monocitos/macrófagos y CD CD4+. Sin embargo, la unión al CD4 no es suficiente para la infección, ya que la gp120 del VIH también debe unirse a otras moléculas de la superficie celular (correceptores) para entrar en la célula. Los receptores para quimiocinas, en particular CCR5 y CXCR4, sirven para esto. Pueden distinguirse cepas de VIH por su utilización de estos correceptores: las cepas R5 usan CCR5, las cepas X4 usan CXCR4 y algunas cepas (R5X4) son de un tropismo dual. Las cepas R5 infectan preferentemente a células de la familia de los monocitos/macrófagos y por ello se denominan *M-trópicos*, mientras que las cepas X4 son *T-trópicas*, infectando preferentemente a los linfocitos T, aunque estas distinciones no son absolutas.

Los polimorfismos en el gen que codifica CCR5 se asocian a una predisposición alterada a la infección por el VIH. Alrededor del 1% de los estadounidenses de raza blanca heredan dos copias mutadas del gen *CCR5* y son resistentes a cepas de VIH R5. Alrededor del 20% de los sujetos son heterocigóticos para el alelo protector *CCR5*; estos sujetos no están protegidos del sida, pero se retrasa el comienzo de la enfermedad tras la infección. Se han encontrado pocos casos de pacientes homocigóticos para esta mutación en poblaciones africanas y del este asiático.

Se han aclarado los detalles moleculares de este abrazo mortal entre las glucoproteínas del VIH y sus receptores de la superficie celular. La cubierta del VIH contiene dos glucoproteínas asociadas de forma no covalente, la gp120 de la superficie y la proteína transmembrana gp41. El primer paso en la infección es la unión de la glucoproteína gp120 de la cubierta a las moléculas CD4, lo que lleva a un cambio conformacional que crea un nuevo lugar de reconocimiento en gp120 para los correceptores CCR5 o CXCR4. La unión de los correceptores induce cambios conformacionales en la gp41 que expone una región hidrófoba llamada péptido de fusión en la punta de la gp41. Este péptido se inserta en la membrana celular de las células diana (p. ej., linfocitos T o macrófagos), lo que lleva a la fusión del virus con la célula huésped. Después de la fusión, el centro del virus que contiene el genoma del VIH entra en el citoplasma de la célula.

Replicación del virus

Una vez interiorizado, el genoma del ARN del virus sufre una transcripción inversa, que conduce a la síntesis de ADN complementario bicatenario (ADNc; ADN proviral) (v. fig. 5.38). En los linfocitos T en reposo, el ADNc del VIH puede permanecer en el citoplasma en una forma episómica lineal. En los linfocitos T en división, el ADNc adquiere una forma circular, entra en el núcleo y después se integra en el genoma del huésped. Tras la integración, el provirus puede estar silente durante meses o años, una forma de *infección latente*. El ADN proviral también puede transcribirse con la consiguiente expresión de proteínas víricas que son necesarias para la formación de partículas del virus completas. El VIH infecta a los linfocitos T de memoria y activados, pero no puede infectar a linfocitos T vírgenes (en reposo).

La finalización del ciclo vital del virus en células con una infección latente solo tiene lugar después de la activación celular, y, en el caso de la mayoría de los linfocitos T CD4+, la activación del virus da lugar a la muerte de las células infectadas. La activación de los linfocitos T por los antígenos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

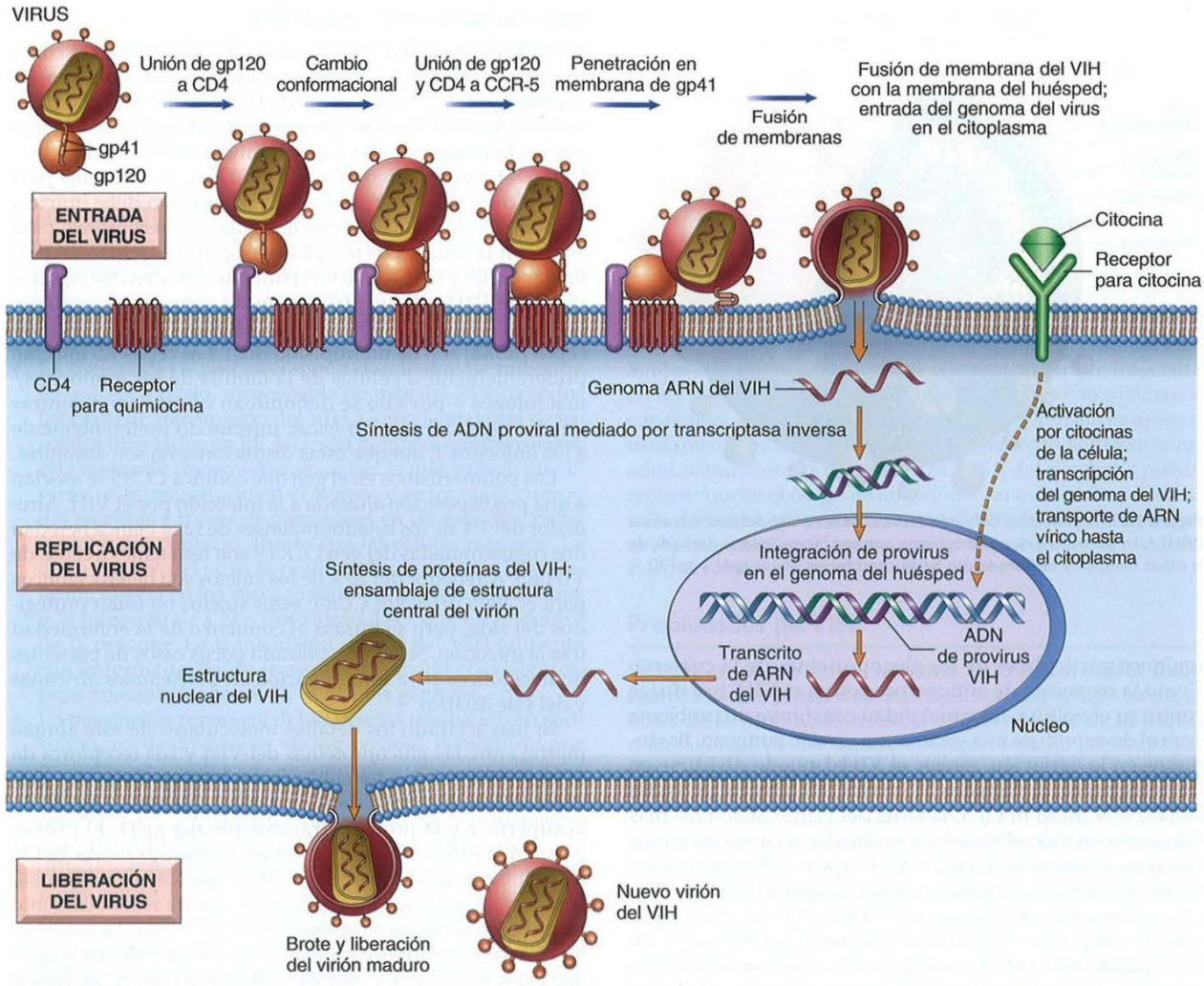


Figura 5.38 El ciclo vital del VIH con los pasos desde la entrada del virus a la producción de los viriones infecciosos. *(Adaptado de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two.* Nature *384:117, 1996.)*

o las citocinas aumenta la expresión de varios factores de transcripción, incluido NF-κB, que pasa del citosol al núcleo. En el núcleo, NF-κB se une a secuencias reguladoras dentro de varios genes, incluidos genes para citocinas y otros mediadores inmunitarios, lo que promueve su transcripción. Las secuencias repetidas terminales largas que flanquean al genoma del VIH también contienen zonas de unión de NF-κB, de modo que la unión del factor de transcripción activa la expresión de los genes víricos. Imagine ahora un linfocito T CD4+ infectado de forma latente por el virus que se encuentre con un antígeno ambiental. La inducción de NF-κB en este tipo de célula (una respuesta fisiológica) activa la transcripción de ADN proviral del VIH (un resultado patológico) y lleva finalmente a la producción de viriones y a la muerte celular. Además, el TNF y otras citocinas producidas por los macrófagos activados también estimulan la actividad del NF-κB y así llevan a la producción de ARN del VIH. De este modo, parece que el VIH prospera cuando los linfocitos T y los macrófagos del huésped están activados de un modo fisiológico, una situación que puede describirse como «subversión desde dentro». Tal activación *in vivo* puede deberse a la estimulación antigénica por el propio VIH o por otros microorganismos infecciosos. Los sujetos infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones recurrentes, lo que conduce a una mayor activación de los linfocitos y a la producción de citocinas proinflamatorias. Estas a su vez estimulan una mayor producción de VIH, una pérdida de más linfocitos T CD4+ y más infecciones. De esta forma, es fácil ver como la infección por el VIH establece un círculo vicioso que culmina en la destrucción inexorable del sistema inmunitario.

Mecanismo de eliminación de linfocitos T en la infección por el VIH

La pérdida de linfocitos T CD4+ se debe sobre todo a los efectos citopáticos directos del virus en replicación. En los sujetos infectados se producen aproximadamente 100.000 millones de partículas nuevas de virus y mueren de 1.000 a 2.000 millones de linfocitos T CD4+ cada día. La muerte de estas células es una causa importante de inmunodeficiencia de linfocitos T inexorable y al final grave. Hasta un punto, el sistema inmunitario puede reemplazar a los linfocitos T muertos, pero a medida que la enfermedad progresa, no pueden renovarse los linfocitos T CD4+ frente a su pérdida. Los posibles mecanismos por los que el virus mata directamente a las células infectadas son la mayor permeabilidad de la membrana plasmática asociada a

booksmedicos.org

la formación de partículas del virus y defectos en la síntesis de proteínas que nacen de la interferencia provocada por las proteínas víricas implicadas en la replicación del virus.

Además de la muerte directa de las células provocada por el virus, otros mecanismos pueden contribuir a la pérdida o alteración funcional de los linfocitos T. Entre ellos están:

- La activación crónica de las células no infectadas, que responden al propio VIH o a infecciones que son frecuentes en los sujetos con sida, lo que lleva a la apoptosis de estas células.
- La infección por el VIH de las células en los órganos linfoides (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas) que causa una destrucción progresiva de la arquitectura y de la composición celular de los tejidos linfoides.
- La fusión de las células infectadas y sin infectar, lo que lleva a la formación de sincitios (células gigantes). En los cultivos tisulares, la gp120 expresada en las células infectadas de forma productiva se une a las moléculas CD4 de los linfocitos T no infectados, seguida de la fusión celular. Las células fusionadas suelen morir en pocas horas.
- Defectos cualitativos en la función del linfocito T. Incluso en sujetos asintomáticos infectados por el VIH se han descrito defectos, como una reducción de la proliferación de los linfocitos T inducida por el antígeno, una disminución de las respuestas T_H1 respecto a las de tipo T_H2, defectos en las señales intracelulares y muchas más. La pérdida de respuestas T_H1 da lugar a una profunda deficiencia de la inmunidad celular. Hay, además, una pérdida selectiva del subgrupo memoria de linfocitos T CD4+ colaboradores al principio de la enfermedad, lo que explica las malas respuestas de recuerdo frente a antígenos con los que ya se había producido un encuentro anterior.

La infección crónica de baja intensidad o latente de los linfocitos T es una característica importante de la infección por el VIH. El provirus integrado, sin expresión génica vírica (infección latente), puede persistir en las células durante meses o años. Incluso con un tratamiento antiviral potente, que prácticamente esteriliza la sangre periférica, hay virus latentes al acecho dentro de las células CD4+ (linfocitos T y macrófagos) en los ganglios linfáticos. De acuerdo con algunas estimaciones, el 0,05% de los linfocitos T CD4+ de los ganglios linfáticos tienen una infección latente. Como la mayoría de estos linfocitos T CD4+ son células de memoria, tienen una vida larga de meses a años y por ello son un reservorio persistente del virus.

Infección por el VIH de células inmunitarias diferentes a los linfocitos T

Además de la infección y la pérdida de los linfocitos T CD4+, la infección de los macrófagos y las CD también es importante en la patogenia de la infección por el VIH.

Macrófagos. Como los linfocitos T, la mayoría de los macrófagos infectados por el VIH se encuentran en los tejidos, y en ciertos tejidos, como los pulmones y el encéfalo, hasta el 10-50% de los macrófagos están infectados. Aunque es necesaria la división celular para la entrada en el núcleo y la replicación de la mayoría de los retrovirus, el VIH-1 puede infectar y multiplicarse en macrófagos diferenciados completamente que no se dividen, que pueden contener cifras elevadas de partículas del virus. Aunque los macrófagos permiten la replicación del virus, son bastante resistentes a los efectos citopáticos del VIH, al contrario que los linfocitos T CD4+. De este modo, los macrófagos pueden ser reservorios de la infección, y en fases tardías de la infección por el VIH, cuando el número de linfocitos T CD4+ declina mucho, los macrófagos pueden ser un lugar importante de replicación continua del virus.

Células dendríticas. Las CD mucosas pueden ser infectadas por el virus y transportarlo a los ganglios linfáticos regionales, donde el virus se transmite a los linfocitos T CD4+. Las CD foliculares que hay en los centros germinales de los ganglios linfáticos también son posibles reservorios del VIH. Aunque algunas CD foliculares pueden ser proclives a la infección por el VIH, la mayoría de las partículas víricas se encuentran en la superficie de sus prolongaciones dendríticas.

Función de los linfocitos B en la infección por el VIH. Aunque los linfocitos B no pueden ser infectados por el VIH, pueden mostrar anomalías profundas. Paradójicamente, hay una activación espontánea del linfocito B y una hipergammaglobulinemia asociadas a una incapacidad de montar respuestas de anticuerpos frente a antígenos recién encontrados. Las respuestas defectuosas de anticuerpos pueden deberse a una falta de cooperación del linfocito T así como a defectos adquiridos en los linfocitos B.

Patogenia de la afectación del sistema nervioso central

Como el sistema linfático, el sistema nervioso es una diana de la infección por el VIH. Los macrófagos y la microglía, células del SNC pertenecientes a la familia de los macrófagos, son los principales tipos celulares que el VIH infecta en el encéfalo. Se cree que el VIH llega al encéfalo gracias a los monocitos infectados. En concordancia con esta hipótesis, los VIH aislados en el encéfalo son casi exclusivamente M-trópicos. El mecanismo de daño inducido por el VIH en el encéfalo sigue siendo, sin embargo, desconocido. Como las neuronas no están infectadas y la extensión de los cambios neuropatológicos es a menudo inferior a la que podría esperarse de la gravedad de los síntomas neurológicos, la mayoría de los clínicos cree que el déficit neurológico se debe indirectamente a los productos de los virus y a factores solubles producidos por la microglía infectada, como las citocinas IL-1, TNF e IL-6.

RESUMEN

CICLO VITAL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y PATOGENIA DEL SIDA

- *Entrada del virus en las células:* requiere CD4 y correceptores, que son receptores para quimiocinas; implica la unión de la gp120 del virus y la fusión con la célula mediada por la proteína gp41 vírica; principales dianas celulares: linfocitos T CD4+ colaboradores, macrófagos y CD.
- *Replicación vírica:* integración del genoma de los provirus en el ADN de la célula del huésped; desencadenamiento de la expresión de genes del virus por estímulos que activan a las células infectadas (p. ej., microbios infecciosos, citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias normales).
- *Progresión de la infección:* infección aguda de linfocitos T y CD de las mucosas; viremia con diseminación del virus; infección latente de células en el tejido linfoide; continuación de la replicación vírica y pérdida progresiva de linfocitos T CD4+.
- *Mecanismos de inmunodeficiencia:*
  - Pérdida de linfocitos T CD4+: muerte de los linfocitos T durante la replicación vírica y la formación de yemas de virus (similar a otras infecciones citopáticas); apoptosis debida a estimulación crónica; reducción de la producción tímica; defectos funcionales.
  - Funciones defectuosas del macrófago y las CD.
  - Destrucción de la arquitectura de los tejidos linfáticos (tardía).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Evolución natural y curso de la infección por el VIH

La enfermedad producida por el VIH empieza con la infección aguda, que solo es controlada en parte por la respuesta inmunitaria del huésped, y evoluciona a la infección crónica progresiva de los tejidos linfoides periféricos (figs. 5.39 y 5.40).

- *Fase aguda.* **El virus entra habitualmente a través de las superficies mucosas, y la infección aguda (temprana) se caracteriza por la infección de los linfocitos T CD4+ de memoria (que expresan CCR5) en los tejidos linfoides asociados a las mucosos y la muerte de muchas de estas células infectadas.** Como los tejidos mucosos son el mayor reservorio de linfocitos T en el cuerpo y un lugar importante de residencia de los linfocitos T de memoria, esta pérdida local provoca una eliminación considerable de linfocitos. En este estadio son detectables pocas células infectadas en la sangre y otros tejidos.

  A la infección mucosa le sigue la diseminación del virus y el desarrollo de las respuestas inmunitarias del huésped. Las CD en los epitelios de las zonas de entrada del virus capturan el virus y después migran a los ganglios linfáticos. Una vez en los tejidos linfoides, las CD pasan el VIH a los linfocitos T CD4+ mediante un contacto intercelular directo. Al cabo de unos días de la primera exposición al VIH, puede detectarse la replicación del virus en los ganglios linfáticos. Esta replicación conduce a la viremia, durante la cual hay un número alto de partículas del VIH en la sangre del paciente. El virus se disemina a través del cuerpo e infecta a los linfocitos T colaboradores, los macrófagos y las CD en los tejidos linfoides periféricos.

  Al cabo de 3-6 semanas de la infección, el 40-90% de los sujetos sufren un *síndrome agudo por el VIH*, que desencadena la propagación inicial del virus y la respuesta del huésped. Esta fase se asocia a una enfermedad aguda autolimitada con síntomas inespecíficos, como dolor faríngeo, mialgias, fiebre, pérdida de peso y astenia, como un síndrome seudogripal. También pueden aparecer exantema, linfoadenopatías, diarrea y vómitos. Esto suele resolverse espontáneamente en 2 a 4 semanas.

  A medida que la infección se propaga, el sujeto monta respuestas inmunitarias humorales y celulares contra el virus. Estas respuestas se evidencian mediante la seroconversión (habitualmente a las 3 a 7 semanas del momento en que se sospecha que se produjo la exposición) y por la aparición de linfocitos T citotóxicos CD8+. Los linfocitos T CD8+ específicos frente al virus se detectan en la sangre en el momento en que los títulos víricos comienzan a disminuir y son probablemente los principales responsables de la contención inicial de la infección por el VIH. Estas respuestas inmunitarias controlan parcialmente la infección y la producción de virus, y tal control se refleja en una viremia baja pero detectable a las 12 semanas de la exposición primaria.
- *Fase crónica.* **En la siguiente fase, crónica, de la enfermedad, los ganglios linfáticos y el bazo son lugares de replicación continua del VIH y de destrucción celular.** Durante este período de la enfermedad hay pocas o ninguna manifestación clínica de la infección por el VIH. Por lo tanto, esta fase de la enfermedad por el VIH se denomina *período de latencia clínica*. Aunque pocos linfocitos T de la sangre periférica albergan el virus, continúa la destrucción de los linfocitos T CD4+ dentro de los tejidos linfoides (pueden estar infectados hasta el 10% de ellos) durante esta fase, y el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos circulantes disminuye progresivamente. Al final, a lo largo de un período de años, el ciclo continuo de infección vírica, muerte de linfocitos T y nueva infección provoca una disminución

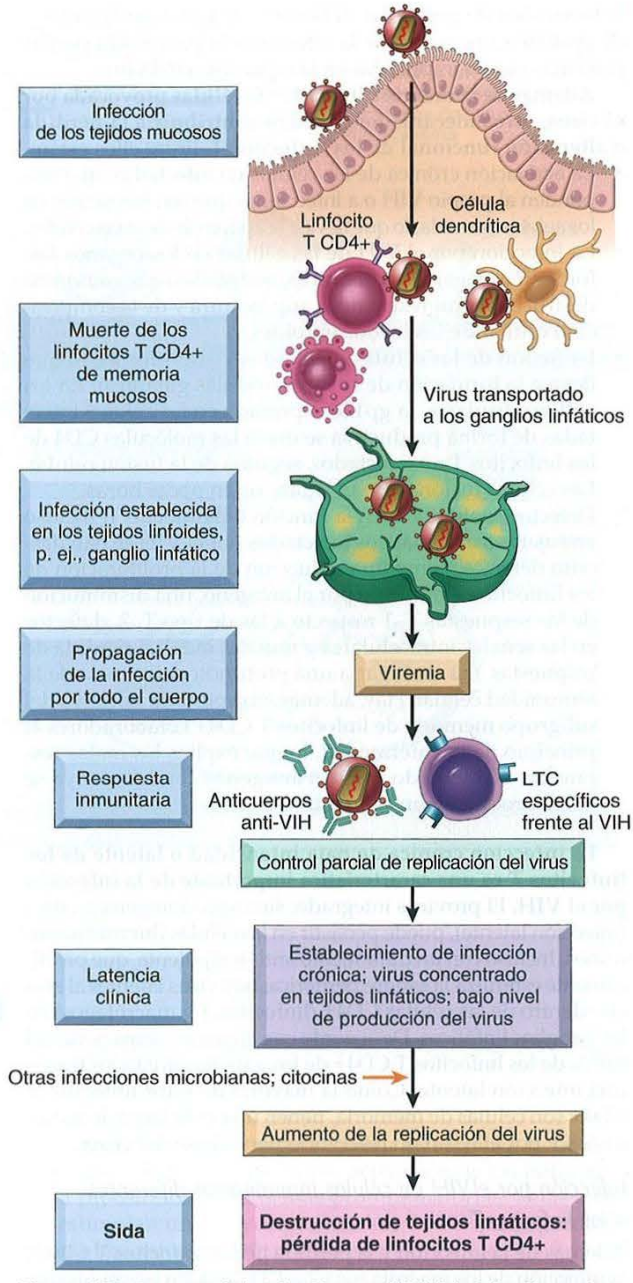


Figura 5.39 Patogenia de la infección por el VIH-1. La infección empieza en los tejidos mucosos, afectando sobre todo a los linfocitos T CD4+ de memoria y a las células dendríticas, y se propaga a los ganglios linfáticos. La replicación vírica lleva a la viremia y a la siembra generalizada del tejido linfático. La respuesta inmunitaria del huésped controla la viremia, y el paciente entra entonces en una fase de latencia clínica. Durante esta fase, la replicación vírica en los linfocitos T y los macrófagos continúa sin descanso, pero se produce cierta contención inmunitaria del virus *(no se muestra)*. Continúa una erosión gradual de las células CD4+ y, finalmente, el número de linfocitos T CD4+ declina y el paciente sufre los síntomas clínicos del sida florido. *LTC*, linfocito T citotóxico.

booksmedicos.org

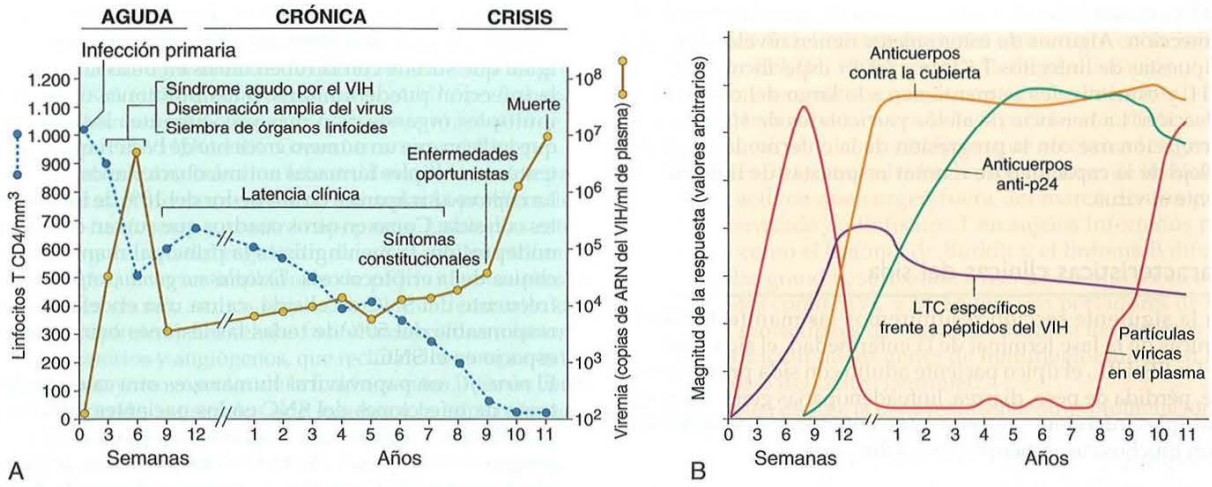


Figura 5.40 Curso clínico de la infección por el VIH. (A) Durante el período temprano posterior a la infección primaria hay una diseminación del virus, el desarrollo de una respuesta inmunitaria frente al VIH y a menudo un síndrome vírico agudo. Durante el período de latencia clínica continúa la replicación del virus y el recuento de linfocitos T CD4+ disminuye gradualmente hasta que alcanza un valor crítico por debajo del cual hay un riesgo sustancial de sufrir las enfermedades asociadas al sida. (B) Respuesta inmunitaria a la infección por el VIH. Es detectable una respuesta de linfocitos T citotóxicos (LTC) frente al VIH a las 2 a 3 semanas siguientes al inicio de la infección que alcanza un valor máximo a las 9 a 12 semanas. Se produce una expansión llamativa de clones de linfocitos T CD8+ específicos frente al virus durante este período, y hasta el 10% de los LTC del paciente pueden ser específicos frente al VIH a las 12 semanas. La respuesta inmunitaria humoral al VIH alcanza su valor máximo aproximadamente a las 12 semanas. *(A, reproducido de Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fauci AS, et al, editors:* Harrison's principles of internal medicine, *ed 14, New York, 1997, McGraw-Hill, p 1791.)*

estable del número de linfocitos T CD4+ en los tejidos linfoides y en la circulación.

- *Sida.* **La última fase es la progresión al sida, caracterizada por una pérdida de las defensas del huésped, un incremento notable del virus en el plasma y una enfermedad clínica grave que pone la vida en peligro.** Es típico que el paciente acuda con una fiebre prolongada (> 1 mes), astenia, pérdida de peso y diarrea. Tras un período variable, se desarrollan infecciones oportunistas graves, neoplasias secundarias o una enfermedad neurológica clínica (agrupada bajo la rúbrica *indicador de enfermedad del sida* o *enfermedades definidoras del sida*, que se expondrán más adelante), y se dice que el paciente ha desarrollado el sida.

La extensión de la viremia, medida a partir de las concentraciones de ARN del VIH-1 en la sangre, es un marcador útil de la progresión de la enfermedad producida por el VIH y tiene valor en el diagnóstico y tratamiento de los sujetos infectados por el VIH. La carga vírica al final de la fase aguda refleja el equilibrio alcanzado entre el virus y la respuesta del huésped y, en un paciente dado, puede permanecer bastante estable durante varios años. Este nivel de viremia estable, llamado *punto de ajuste del virus*, es un factor predictivo de la disminución de los linfocitos T CD4+ y, por lo tanto, de la progresión de la enfermedad producida por el VIH.

Debido a la pérdida de la contención inmunitaria asociada a la disminución de los recuentos de linfocitos T CD4+, la clasificación de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de la infección por el VIH estratifica a los pacientes en tres grupos en función de los recuentos de células CD4+: mayor o igual a 500 células/μl, de 200 a 499 células/μl y menos de 200 células/μl (tabla 5.15).

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con infección por el VIH progresan al sida tras una fase crónica que dura de 7 a 10 años, pero hay excepciones. En los que *progresan rápidamente*, la fase media crónica se reduce a 2-3 años después de la infección primaria. Alrededor del 5-15% de los sujetos infectados *progresan lentamente*, lo que se define como sujetos infectados por el VIH-1 no tratados que permanecen asintomáticos durante 10 años o más, con recuentos estables de linfocitos T CD4+ y cifras bajas de viremia plasmática (habitualmente < 500 copias de ARN vírico/ml). Es notable que en torno al 1% de los sujetos infectados no tengan virus detectables en el plasma (< 50 a 75 copias de ARN/ml); a estos se les ha llamado *elite controladora*. Los sujetos con tal curso clínico infrecuente han atraído una gran atención con la esperanza de que estudiarlos arroje algo de luz sobre los factores dependientes del virus y del huésped que influyen en la progresión de la enfermedad. Los estudios realizados hasta ahora indican que este grupo es heterogéneo con respecto a las variables que influyen en el curso de la enfermedad. En la mayoría de los casos, los virus aislados no muestran anomalías cualitativas, lo que indica que un curso sin complicaciones no puede atribuirse a un virus «apocado». En todos los casos, hay pruebas de una respuesta inmunitaria vigorosa contra el

Tabla 5.15 Categorías de la clasificación de los CDC de la infección por el VIH

	Categorías de linfocitos T CD4+		
	1	2	3
Categorías clínicas	**≥ 500 células/μl**	**200-499 células/μl**	**< 200 células/μl**
A. Asintomático: VIH agudo (primario) o linfoadenopatía generalizada persistente	A1	A2	A3
B. Sintomático: sin trastornos A o C	B1	B2	B3
C. Trastornos indicadores del sida: incluidos enfermedad constitucional, enfermedad neurológica o neoplasia			

Datos tomados de los Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41(RR-17):1, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

VIH, pero aún desconocemos los correlatos inmunitarios de la protección. Algunos de estos sujetos tienen niveles altos de respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el VIH, y estos niveles se mantienen a lo largo del curso de la infección. La herencia de alelos particulares de *HLA* parece correlacionarse con la progresión de la enfermedad, quizás reflejo de la capacidad de montar respuestas de linfocitos T frente al virus.

Características clínicas del sida

En la siguiente sección resumiremos las manifestaciones clínicas de la fase terminal de la enfermedad, el sida florido.

En EE. UU., el típico paciente adulto con sida presenta fiebre, pérdida de peso, diarrea, linfoadenopatías generalizadas, múltiples infecciones oportunistas, enfermedad neurológica y, en muchos casos, neoplasias secundarias.

Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas son responsables de la mayoría de las muertes en los pacientes con sida no tratados. Muchas de estas infecciones representan la reactivación de infecciones latentes, que suelen mantenerse controladas por un sistema inmunitario robusto, pero no se erradican por completo debido a que los microorganismos infecciosos han evolucionado para coexistir con sus huéspedes. La frecuencia real de infecciones varía en diferentes regiones del mundo y se ha reducido mucho tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que se apoya en una combinación de tres o cuatro fármacos que bloquean diferentes pasos del ciclo vital del VIH.

- Aproximadamente el 15-30% de los sujetos infectados por el VIH no tratados sufren una *neumonía* causada por el hongo *Pneumocystis jiroveci* en algún momento del curso de la enfermedad. Antes de la llegada del TARGA, esta infección era la característica inicial en alrededor del 20% de los casos, pero la incidencia es mucho menor en los pacientes que responden al TARGA.
- La *candidiasis* es la infección micótica más frecuente en los pacientes con sida, y la infección de la cavidad oral, la vagina y el esófago son las manifestaciones clínicas más frecuentes. En los sujetos infectados por el VIH, la candidiasis oral es un signo de descompensación inmunitaria y a menudo antecede a la transición al sida. La candidiasis invasora es infrecuente en pacientes con sida y suele ocurrir cuando hay una neutropenia de origen farmacológico o se usan catéteres intravasculares.
- El *citomegalovirus* (CMV) puede causar una enfermedad diseminada, pero suele afectar más a los ojos y el tubo digestivo. La coriorretinitis solía verse en aproximadamente el 25% de los pacientes, pero ha disminuido espectacularmente tras el inicio del TARGA. La retinitis por CMV es casi exclusiva de los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 50 por microlitro. La infección digestiva por el CMV, observada en el 5-10% de los casos, se manifiesta con una esofagitis y una colitis, esta última asociada a múltiples úlceras mucosas.
- La infección bacteriana diseminada por *micobacterias no tuberculosas*, o *atípicas* (sobre todo *Mycobacterium avium-intracellulare*), también aparece de forma tardía, en el marco de la inmunodepresión grave. Coincidiendo con la epidemia de sida, la incidencia de tuberculosis ha aumentado de manera espectacular. En todo el mundo, casi un tercio de todas las muertes de pacientes con sida es atribuible a la *tuberculosis*, pero esta complicación sigue siendo infrecuente en EE. UU. La reactivación de la enfermedad pulmonar latente y la infección primaria nueva contribuyen a ello. Igual que sucede con la tuberculosis en otras situaciones, la infección puede limitarse a los pulmones o afectar a múltiples órganos. Son más preocupantes los informes que indican que un número creciente de bacterias son resistentes a múltiples fármacos antimicobacterianos.
- La *criptococosis* aparece en alrededor del 10% de los pacientes con sida. Como en otros cuadros que cursan con inmunodepresión, la meningitis es la principal manifestación clínica de la criptococosis. *Toxoplasma gondii*, otro invasor frecuente del SNC en el sida, causa una encefalitis y es responsable del 50% de todas las lesiones ocupantes de espacio en el SNC.
- El *virus JC*, un papovavirus humano, es otra causa importante de infecciones del SNC en los pacientes infectados por el VIH. Produce una leucoencefalopatía multifocal progresiva (v. capítulo 23). La *infección por el virus del herpes simple* se manifiesta por úlceras mucocutáneas que afectan a la boca, el esófago, los genitales externos y la región perianal. La diarrea persistente, frecuente en pacientes con sida avanzado no tratados, se debe a menudo a infecciones por protozoos o bacterias entéricas.

Tumores

Los pacientes con sida tienen una elevada incidencia de ciertos tumores, sobre todo sarcoma de Kaposi, linfomas B, cáncer de cuello uterino en mujeres y cáncer anal en hombres. Estos tumores se consideran a menudo *neoplasias malignas definidoras del sida*. Se calcula que el 25-40% de los sujetos infectados por el VIH no tratados sufrirán finalmente una neoplasia maligna. Muchos de estos tumores se deben a *virus ADN oncógenos*, incluidos el virus del herpes del sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi), el VEB (linfoma de linfocitos B) y el virus del papiloma humano (carcinoma de cuello uterino y anal). Estos virus establecen infecciones latentes que se mantienen controladas en los sujetos sanos gracias a un sistema inmunitario competente. El mayor riesgo de neoplasias malignas en los pacientes con sida se debe sobre todo a un fallo en la contención de la infección tras la reactivación de los virus y a un descenso de la inmunidad celular contra las células infectadas por los virus que sufren una transformación maligna. La incidencia de muchos de estos tumores, especialmente del sarcoma de Kaposi, ha descendido a medida que el tratamiento ha mejorado y los pacientes tienen menos inmunodepresión. No obstante, los sujetos infectados por el VIH siguen siendo más proclives a sufrir tumores que aparecen en la población general, como los cánceres de pulmón y de piel y ciertas formas de linfoma.

Sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi (SK), un tumor vascular poco frecuente en EE. UU., se considera una neoplasia maligna definidora del sida. La morfología del SK y su aparición en pacientes no infectados por el VIH se exponen en el capítulo 10. Al inicio de la epidemia del sida, hasta el 30% de los hombres homosexuales o bisexuales infectados tenían SK, pero con el uso del TARGA se ha producido un descenso llamativo de su incidencia en los últimos años. Por el contrario, en regiones del África subsahariana donde la infección por el VIH es frecuente y en gran medida no tratada, el sarcoma de Kaposi es uno de los tumores más frecuentes.

Las lesiones del SK se caracterizan por una proliferación de células fusiformes que expresan marcadores de células endoteliales (vasculares o linfáticas) y células musculares lisas. Además, las lesiones del SK contienen infiltrados inflamatorios

booksmedicos.org

crónicos. Muchas de las características del SK indican que no es un tumor maligno (a pesar de su ominoso nombre).

Hay pruebas convincentes de que el SK se debe al *virus del herpes del SK (VHSK)*, también llamado *virus del herpes humano 8 (VHH8)*. Aún no está claro cómo conduce exactamente la infección por el VHSK al SK. Como otros virus del herpes, el VHSK establece una infección latente, durante la cual se producen varias proteínas capaces de estimular la proliferación de células fusiformes y evadir la apoptosis. Entre ellas están el homólogo vírico del regulador del ciclo celular ciclina D (un oncogén) y varios inhibidores de p53 (un gen supresor de tumores clave), ambos implicados en el desarrollo del tumor (v. capítulo 6). Las células fusiformes producen factores proinflamatorios y angiógenos, que reclutan los componentes inflamatorio y neovascular de la lesión, y estos últimos componentes producen señales que ayudan a la supervivencia y el crecimiento de las células fusiformes. Sin embargo, la infección por el VHSK, aunque necesaria para el desarrollo del SK, no es suficiente, y son necesarios otros cofactores. En la forma relacionada con el sida, ese cofactor es claramente el VIH. La inmunodepresión mediada por el VIH puede ayudar a la diseminación amplia del VHSK en el huésped.

Desde el punto de vista clínico, el SK asociado al sida es muy diferente de la forma esporádica (v. capítulo 10). En los sujetos infectados por el VIH, el tumor suele ser generalizado y afecta a la piel, las mucosas, el tubo digestivo, los ganglios linfáticos y los pulmones. Estos tumores también tienden a ser más malignos que los SK esporádicos.

Linfomas. Los linfomas aparecen con una frecuencia muy aumentada en los sujetos con sida, lo que los convierte en otro tumor definidor del sida. Alrededor del 5% de los pacientes con sida se presentan con linfoma, y aproximadamente otro 5% sufrirán este tipo de tumor durante la evolución. Incluso en la era del tratamiento antirretroviral, el linfoma sigue apareciendo en los sujetos infectados por el VIH con una incidencia que es al menos 10 veces superior a la de la media de la población. Basándonos en la caracterización molecular de los linfomas asociados al VIH y las consideraciones epidemiológicas anteriores, al menos dos mecanismos parecen subyacer al mayor riesgo de linfomas B en los sujetos infectados por el VIH.

- *Tumores inducidos por virus oncógenos.* Es necesaria la inmunidad de los linfocitos T para contener la proliferación de los linfocitos B infectados de forma latente por virus oncógenos, como el VEB y el VHSK. La pérdida considerable de linfocitos T durante la infección por el VIH determina la pérdida de este control, y los linfocitos B infectados sufren una proliferación descontrolada que predispone a mutaciones y al desarrollo de linfomas B. Debido a ello, los pacientes con sida tienen un mayor riesgo de sufrir linfomas B muy agresivos compuestos de células tumorales infectadas por virus oncógenos, en particular por el VEB. Los tumores aparecen a menudo en zonas extraganglionares, como el SNC, el intestino, la órbita y los pulmones, y en cualquier lugar. Los pacientes con sida también tienden a sufrir linfomas inusuales que debutan con derrames malignos (también llamado «linfoma primario de cavidades»), que se caracteriza por que las células tumorales suelen estar coinfectadas por el VEB y el VHSK, un ejemplo muy inusual de cooperación entre dos virus oncógenos.
- *Hiperplasia de linfocitos B del centro germinal.* La mayoría de los linfomas que afectan a pacientes con recuentos conservados de linfocitos T CD4 no se asocian al VEB ni al VHSK. El mayor riesgo de linfoma en estos pacientes puede relacionarse con una importante hiperplasia de linfocitos B del centro germinal que ocurre en la infección por el VIH. El mayor grado de proliferación y las mutaciones somáticas que ocurren en los linfocitos B del centro germinal establecen la base para las translocaciones cromosómicas y las mutaciones que afectan a los genes causantes de tumores. De hecho, los tumores de linfocitos B muy activos que surgen fuera del marco de una pérdida acentuada de linfocitos T en sujetos infectados por el VIH, como el linfoma de Burkitt y el linfoma B difuso de células grandes, se asocian a menudo a mutaciones de oncogenes como MYC y BCL6 que son portadores de las marcas moleculares de «errores» durante los intentos de diversificación de los genes de inmunoglobulinas en los linfocitos B del centro germinal.

También merece la pena mencionar otras proliferaciones diversas relacionadas con el VEB. El *linfoma de Hodgkin*, un tumor inusual de linfocitos B asociado a una respuesta inflamatoria tisular acentuada (v. capítulo 12), también se produce con mayor frecuencia en sujetos infectados por el VIH. En casi todos los casos de linfoma de Hodgkin asociado al VIH, las células tumorales características (células de Reed-Sternberg) están infectadas por el VEB. Muchos pacientes infectados por el VIH (pero no todos) con linfoma de Hodgkin tienen recuentos bajos de CD4 en el momento de la presentación de la enfermedad. La infección por el VEB también es responsable de la leucoplasia oral vellosa (proyecciones blancas sobre la lengua), que se debe a una proliferación de células escamosas estimulada por el VEB en la mucosa oral (v. capítulo 15).

Otros tumores. Además del SK y de los linfomas, los pacientes con sida también tienen una mayor incidencia de *carcinoma del cuello uterino* y de *cáncer anal*. Ambos tumores se asocian mucho a la infección por el *virus del papiloma humano*, que se controla mal en el seno de la inmunodepresión.

Enfermedad del sistema nervioso central

La afectación del SNC es una manifestación frecuente e importante del sida. El 90% de los pacientes muestran alguna forma de afectación neurológica en la autopsia, y el 40-60% tienen una disfunción neurológica clínica aparente. Es importante señalar que en algunos pacientes las manifestaciones neurológicas pueden ser la única característica de infección por el VIH o la primera. Las lesiones comprenden una meningoencefalitis autolimitada de probable origen vírico o una meningitis aséptica, una mielopatía vacuolar, neuropatías periféricas y, con mayor frecuencia, una encefalopatía progresiva llamada *trastorno neurocognitivo asociado al VIH* (v. capítulo 23).

Efecto del tratamiento farmacológico antirretroviral sobre el curso de la infección por el VIH

La llegada de nuevos fármacos dirigidos contra la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa del virus ha cambiado el aspecto clínico del sida. Cuando se usa una combinación de al menos tres fármacos eficaces en un paciente motivado y cumplidor, la replicación del VIH se reduce por debajo del umbral de detección (< 50 copias de ARN/ml) y permanece así mientras el paciente siga el tratamiento. Una vez suprimido el virus, la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ se detiene, y el recuento de linfocitos T CD4+ periféricos aumenta lentamente, volviendo a menudo a un valor normal. Con el uso de estos fármacos, la mortalidad anual por sida en EE. UU. ha disminuido de un máximo de 16 a 18 por 100.000 sujetos en 1995-1996 a menos de 4 por 100.000. Muchos trastornos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

asociados al sida, como las infecciones oportunistas por *P. jiroveci* y el sarcoma de Kaposi, son ahora infrecuentes. El tratamiento antirretroviral eficaz ha reducido la transmisión del virus, especialmente de las madres infectadas a los recién nacidos.

A pesar de estas mejoras llamativas, han surgido varias complicaciones nuevas asociadas a la infección por el VIH y su tratamiento. Algunos pacientes con una enfermedad avanzada que reciben tratamiento antirretroviral sufren un deterioro clínico paradójico durante el período de recuperación del sistema inmunitario a pesar de aumentar los recuentos de linfocitos T CD4+ y reducir la carga vírica. Este trastorno, llamado *síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria*, no se comprende, pero se ha propuesto que se debe a una respuesta mal regulada del huésped frente a una elevada carga antigénica persistente de microbios. Quizás la complicación más importante del tratamiento antirretroviral prolongado tiene relación con los efectos adversos de los fármacos. Entre ellos están la lipoatrofia (pérdida de la grasa facial), la acumulación de grasa (depósito central excesivo de grasa), la elevación de los lípidos, la resistencia a la insulina, la neuropatía periférica y la enfermedad cardiovascular, renal y hepática prematuras. Finalmente, la morbilidad no relacionada con el sida es mucho más frecuente que la morbilidad clásica relacionada con el sida a largo plazo en los pacientes tratados con TARGA. Las principales causas de morbilidad son el cáncer y la enfermedad cardiovascular acelerada. El mecanismo de estas complicaciones no relacionadas con el sida es desconocido, pero puede relacionarse con la inflamación persistente y la disfunción de los linfocitos T.

MORFOLOGÍA

Los cambios tisulares (con la excepción del encéfalo) no son específicos ni diagnósticos. Las características anatomopatológicas frecuentes del sida comprenden las infecciones oportunistas, el sarcoma de Kaposi y los linfomas B. La mayoría de estas lesiones se exponen en otro lugar, porque ocurren también en sujetos no infectados por el VIH. Las lesiones del sistema nervioso central se describen en el capítulo 23.

Las muestras de biopsia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño en las primeras fases de la infección por el VIH revelan una hiperplasia llamativa de los folículos B, que a menudo presentan formas serpiginosas inusuales. Las zonas del manto que rodean a los folículos están atenuadas, y los centros germinales invaden las zonas interfoliculares de linfocitos T. Esta hiperplasia de los linfocitos B es el reflejo morfológico de la activación policlonal del linfocito B y de la hipergammaglobulinemia observadas en los sujetos infectados por el VIH.

Con la progresión de la enfermedad, la proliferación frenética de linfocitos B desaparece y da lugar a un patrón de involución linfocítica acentuada. Los ganglios linfáticos se vacían de linfocitos, y las redes organizadas de células dendríticas foliculares se rompen. Los centros germinales pueden incluso hialinizarse. Durante este estadio avanzado, la carga de virus en los ganglios disminuye, en parte por la pérdida de las células dendríticas foliculares. Estos ganglios linfáticos «quemados» son atróficos y pequeños y pueden albergar numerosos microorganismos patógenos oportunistas, a menudo dentro de los macrófagos. Debido a la profunda inmunodepresión, la respuesta inflamatoria a las infecciones en los ganglios linfáticos y en zonas extraganglionares puede ser escasa o atípica. Por ejemplo, las micobacterias no inducen a menudo la formación de granulomas porque hay pocos linfocitos T CD4+, y la presencia de estos y otros microorganismos infecciosos puede no verse sin tinciones especiales. Como sería de esperar, la involución linfoide no se limita a los ganglios; en los estadios tardíos del sida, el bazo y el timo también se convierten en «páramos» casi desprovistos de linfocitos.

A pesar de los avances impresionantes realizados en nuestro conocimiento y tratamiento de la infección por el VIH, el pronóstico a largo plazo de los pacientes con sida sigue siendo preocupante. Aunque con el tratamiento farmacológico eficaz la mortalidad ha disminuido en EE. UU., los pacientes tratados aún son portadores de ADN vírico en su tejido linfoide. Se nos sigue escapando un tratamiento realmente curativo. De forma análoga, aunque se ha realizado un esfuerzo considerable para desarrollar una vacuna protectora, quedan por salvar muchos obstáculos antes de que esto sea una realidad. Los análisis moleculares han revelado un grado alarmante de variación en los virus aislados de los pacientes; esto dificulta mucho la tarea de producir una vacuna. Los esfuerzos recientes se han centrado en producir anticuerpos ampliamente neutralizantes contra porciones relativamente invariables de las proteínas del VIH. En la actualidad, por lo tanto, la prevención, las medidas de salud pública y los fármacos antirretrovirales siguen siendo la piedra angular de la lucha contra el sida.

RESUMEN

CURSO CLÍNICO Y COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

- *Progresión de la enfermedad.* La infección por el VIH progresa a través de fases.
  - *Infección aguda por el VIH.* Manifestaciones de una enfermedad vírica aguda.
  - *Fase crónica (latente).* Diseminación del virus, respuesta inmunitaria del huésped, destrucción progresiva de células inmunitarias.
  - *Sida.* Inmunodeficiencia grave.
- *Características clínicas.* El sida florido se manifiesta con varias complicaciones, sobre todo resultado de la inmunodeficiencia.
  - Infecciones oportunistas.
  - Tumores, especialmente tumores causados por virus oncógenos.
  - Complicaciones neurológicas de patogenia desconocida.
- El tratamiento antirretroviral ha reducido mucho la incidencia de infecciones oportunistas y tumores, pero también tiene numerosas complicaciones.

AMILOIDOSIS

La amiloidosis es una enfermedad asociada a varios trastornos en la que los depósitos extracelulares de proteínas fibrilares son responsables del daño tisular y la alteración funcional. Estas fibrillas anómalas se producen por la agregación de proteínas mal plegadas (que son solubles en su configuración normal plegada). Los depósitos fibrilares se unen a una amplia variedad de proteoglucanos y glucosaminoglucanos, que contienen grupos glucídicos cargados que dan a los depósitos características tincionales que recuerdan a las del almidón (amilosa). Por lo tanto, los depósitos se llamaron *amiloides*, un nombre que ha calado hondo a pesar de que se sabe que los depósitos no tienen ninguna relación con el almidón.

booksmedicos.org

Patogenia del depósito amiloide

Los depósitos amiloides pueden aparecer en varios trastornos, y en cada uno la composición proteica es diferente. Aunque el amiloide siempre tiene el mismo aspecto morfológico, tiene una composición bioquímica heterogénea. De hecho, al menos 30 proteínas diferentes pueden agregarse para formar fibrillas con el aspecto del amiloide. Independientemente de su origen, todos los depósitos amiloides están compuestos de fibrillas no ramificadas, cada una formada por polipéptidos entretejidos en una conformación en forma de lámina β (fig. 5.41). Aproximadamente el 95% del material amiloide consta de proteínas fibrilares y el 5% restante son varias glucoproteínas.

Las tres formas más frecuentes de amiloide son las siguientes:

- El *amiloide AL* (amiloide de cadena ligera) está compuesto de cadenas ligeras de inmunoglobulinas completas, los fragmentos aminoterminales de las cadenas ligeras o ambas.
- El *amiloide AA* (asociado al amiloide) está compuesto de una proteína de 8.500 Da derivada de la proteólisis de un precursor de mayor tamaño de la sangre denominado proteína SAA (asociado al amiloide sérico), que se produce en el hígado.
- La *proteína amiloide β (Aβ)* es un péptido de 4.000 Da que deriva de la proteólisis de una glucoproteína transmembrana mucho mayor llamada *proteína precursora del amiloide.*

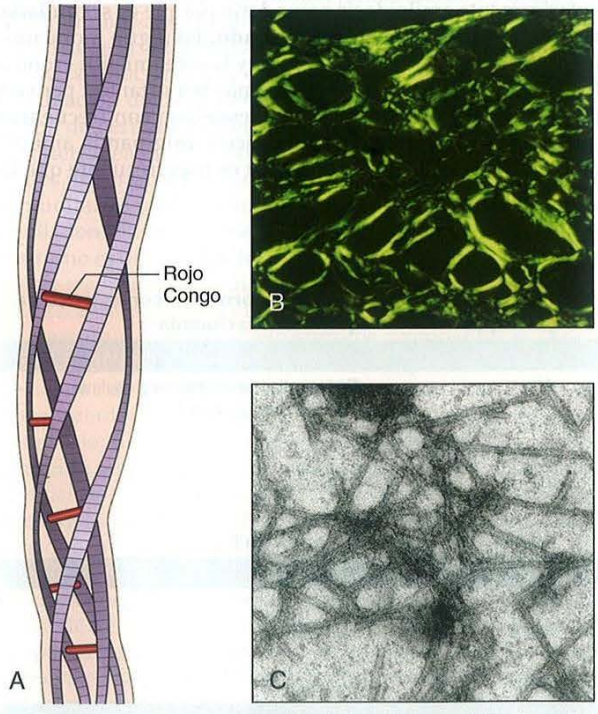


Figura 5.41 Estructura del amiloide. (A) Un diagrama esquemático de una fibra de amiloide que muestra cuatro fibrillas (puede haber hasta seis en cada fibra) girando unas alrededor de las otras con una unión espaciada de forma regular del pigmento rojo Congo. (B) Tinción con rojo Congo que muestra una birrefringencia verde manzana con la luz polarizada, una característica diagnóstica del amiloide. (C) Microfotografía electrónica de fibrillas de amiloide de 7,5 a 10 nm. *(Tomado de Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis.* N Engl J Med *349:583–596, 2003.)*

Otras muchas proteínas pueden depositarse también como amiloide en varios marcos clínicos. Algunos de los ejemplos clínicos más importantes se mencionarán en la siguiente sección.

Clasificación de la amiloidosis y mecanismos de formación del amiloide

La amiloidosis se debe al plegamiento anómalo de las proteínas, que asumen una conformación en hoja β plegada, se agregan y se depositan en forma de fibrillas en los tejidos extracelulares. Normalmente, las proteínas intracelulares mal plegadas se degradan en los proteosomas y los agregados de proteínas extracelulares son captados y degradados por los macrófagos. En la amiloidosis, estos mecanismos de control de calidad fallan y se acumulan las proteínas fibrilares fuera de las células. Las proteínas que forman el amiloide se encuadran en dos categorías generales (fig. 5.42): 1) proteínas normales que tienen una tendencia inherente a asociarse y formar fibrillas, en particular cuando se producen en cantidades aumentadas, y 2) proteínas mutadas que tienden a plegarse mal y a agregarse. Los mecanismos de depósito de los diferentes tipos de amiloide se expondrán a continuación junto con la clasificación.

Debido a que una forma dada del amiloide (p. ej., AA) puede asociarse a diversos marcos clínicos, seguiremos una clasificación que tiene en cuenta las características clínicas y bioquímicas (tabla 5.16). El amiloide puede ser sistémico (generalizado), afectar a varios sistemas orgánicos o localizarse en un solo órgano, como el corazón. Sobre información clínica, el patrón sistémico se subclasifica en la amiloidosis primaria cuando se asocia a una proliferación clonal de células plasmáticas, o amiloidosis secundaria cuando aparece como una complicación de un proceso inflamatorio crónico o destructivo de tejido. La amiloidosis hereditaria o familiar constituye un grupo heterogéneo y distinto con varios patrones distintivos de afectación orgánica.

Amiloidosis primaria: proliferaciones de células plasmáticas asociadas a la amiloidosis. El amiloide en esta categoría es el *tipo AL* y suele tener una distribución sistémica. Es la forma más frecuente de amiloidosis, con aproximadamente de 2.000 a 3.000 casos nuevos al año en EE. UU. Se debe a una **proliferación clonal de células plasmáticas** que sintetizan moléculas de Ig anómalas. El tipo AL de amiloidosis sistémica ocurre en el 5-15% de los sujetos con mieloma múltiple, un tumor de células plasmáticas caracterizado por una producción excesiva de cadenas ligeras de inmunoglobulinas (v. capítulo 12). Las cadenas ligeras libres y desemparejadas κ o λ (denominadas *proteína de Bence Jones*) tienden a agregarse y depositarse en los tejidos en forma de amiloide. Dado que la mayoría de los pacientes con mieloma no sufren amiloidosis, está claro que no todas las cadenas ligeras libres tienen la misma probabilidad de producir amiloide. Por razones desconocidas, las cadenas ligeras λ tienen aproximadamente seis veces más posibilidades de depositarse en forma de amiloide que las cadenas ligeras κ.

La mayoría de las personas con amiloide AL no sufren mieloma múltiple ni ninguna otra neoplasia clara de linfocitos B; tales casos se han clasificado tradicionalmente como amiloidosis primaria, porque sus características clínicas derivan solo de los efectos del depósito amiloide en lugar de la formación de masas tumorales. Sin embargo, en casi todos los casos pueden encontrarse inmunoglobulinas monoclonales, cadenas ligeras libres o ambas en la sangre o la orina. La mayoría de estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

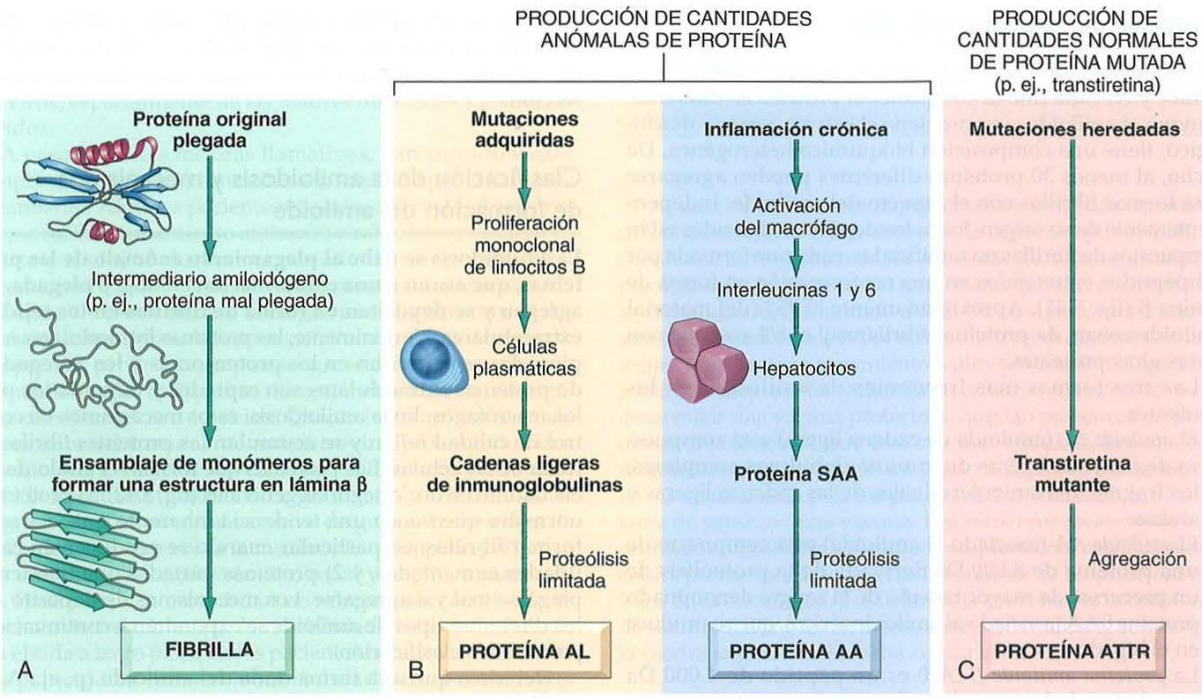


Figura 5.42 Patogenia de la amiloidosis. (A) Mecanismo general de formación de las fibrillas de amiloide. (B) Formación de amiloide por una producción excesiva de proteínas que tienden a plegarse de forma anómala. (C) Formación de amiloide a partir de una proteína mutada.

pacientes también tienen un incremento modesto del número de células plasmáticas en la médula ósea, que probablemente secretan los precursores de la proteína AL.

Amiloidosis sistémica reactiva. Los depósitos amiloides en este patrón son de distribución sistémica y están compuestos por la *proteína AA*. Esta categoría se denominó anteriormente amiloidosis secundaria porque es **secundaria a un trastorno inflamatorio asociado.** En algún momento, la tuberculosis, las bronquiectasias y la osteomielitis crónica fueron los trastornos subyacentes más importantes, pero en la actualidad estos trastornos se resuelven con frecuencia mediante un tratamiento antibiótico y originan la amiloidosis con menos frecuencia. Ahora es más frecuente que la

Tabla 5.16 Clasificación de la amiloidosis

Categoría clínico-patológica	Enfermedades asociadas	Proteína fibrilar principal	Precursor proteico con estructura química relacionada
Amiloidosis sistémica (generalizada)			
Proliferaciones de células plasmáticas con amiloidosis (amiloidosis primaria)	Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de células plasmáticas	AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas, sobre todo de tipo λ
Amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria)	Trastornos inflamatorios crónicos	AA	SAA
Amiloidosis asociada a hemodiálisis	Insuficiencia renal crónica	$A\beta_2m$	Microglobulina β_2
Amiloidosis hereditarias			
Fiebre mediterránea familiar		AA	SAA
Neuropatías amiloidóticas familiares (varios tipos)		ATTR	Transtiretina
Amiloidosis senil sistémica		ATTR	Transtiretina
Amiloidosis localizadas			
Senil cerebral	Enfermedad de Alzheimer	Aβ	APP
Endocrina	Diabetes de tipo 2		
Carcinoma medular de tiroides		A Cal	Calcitonina
Islotes de Langerhans		AIAPP	Péptido amiloide de los islotes
Amiloidosis auricular aislada		AANF	Factor natriurético auricular

booksmedicos.org

amiloidosis sistémica reactiva complique a la artritis reumatoide, otras enfermedades del tejido conjuntivo, como la espondilitis anquilosante, y la enfermedad inflamatoria intestinal, en particular la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Entre estas, la aflicción asociada con más frecuencia es la artritis reumatoide. La amiloidosis se produce en aproximadamente el 3% de los pacientes con artritis reumatoide y tiene relevancia clínica en la mitad de los afectados. Los consumidores de heroína que se inyectan la droga por vía subcutánea también tienen una incidencia elevada de amiloidosis AA generalizada. Las infecciones crónicas de la piel, que producen el «habón» asociado a la inyección de opiáceos, parecen responsables de la amiloidosis. La amiloidosis sistémica reactiva también puede aparecer asociada a ciertos cánceres, sobre todo al carcinoma de células renales y al linfoma de Hodgkin.

En la amiloidosis AA, la síntesis de SAA por los hepatocitos se ve estimulada por citocinas tales como la IL-6 y la IL-1 que se producen durante la inflamación; de este modo, la inflamación prolongada determina una elevación mantenida de las concentraciones de SAA. Aunque las concentraciones de SAA aumentan en todos los casos de inflamación, solo un pequeño subgrupo sufre amiloidosis. Parece que en algunos pacientes la rotura de SAA produce intermediaros que tienden a formar fibrillas.

Amiloidosis heredofamiliar. Se han descrito varias formas familiares de amiloidosis. La mayoría son muy inusuales y aparecen en zonas geográficas limitadas. La más frecuente y mejor estudiada es un trastorno autosómico recesivo llamado *fiebre mediterránea familiar,* que se encuentra sobre todo en los sujetos de origen armenio, judío sefardita y árabe. Es un síndrome «autoinflamatorio» asociado a una producción excesiva de la citocina IL-1 en respuesta a estímulos inflamatorios. Se caracteriza por crisis de fiebre acompañadas de una inflamación de las superficies serosas que se manifiesta en forma de peritonitis, pleuritis y sinovitis. El gen de la fiebre mediterránea familiar codifica una proteína llamada pirina que es importante para amortiguar la respuesta de las células inmunitarias innatas, en particular de los neutrófilos, a los mediadores inflamatorios. El amiloide que se observa en este trastorno es de tipo AA, lo que indica que se relaciona con los brotes recurrentes de inflamación.

Al contrario que la fiebre mediterránea familiar, un grupo de trastornos familiares autosómicos dominantes se caracteriza por el depósito de amiloide compuesto de fibrillas derivadas de la transtiretina (TTR) mutada. La TTR es un transportador de la hormona tiroxina. Resulta llamativo que los polipéptidos TTR mutados específicos tiendan a formar amiloide en diferentes órganos; de este modo, en algunas familias, los depósitos se observan sobre todo en los nervios periféricos (polineuropatías amiloidóticas familiares), mientras que en otras predominan los depósitos cardíacos. La forma mutada del gen *TTR* que se asocia a la amiloidosis cardíaca está presente en aproximadamente el 4% de la población negra de EE. UU., y se ha identificado una miocardiopatía en los pacientes homocigóticos y heterocigóticos. Se desconoce la prevalencia precisa de los pacientes con esta mutación que sufren una cardiopatía clínica.

Amiloidosis asociada a la hemodiálisis. Los pacientes sometidos a hemodiálisis desde hace tiempo por una insuficiencia renal pueden presentar depósitos de amiloide derivados de la β_2-microglobulina. Esta proteína está presente en elevadas concentraciones en el suero de los sujetos con enfermedad renal, y en el pasado se retenía en la circulación porque no podía filtrarse a través de las membranas de diálisis. Con los nuevos filtros de diálisis, la incidencia de esta complicación ha disminuido sustancialmente. Las características clásicas de esta forma de amiloidosis son la tríada de periartritis escapulohumeral, síndrome del túnel del carpo y tenosinovitis de los flexores de la mano.

Amiloidosis localizada. En ocasiones, los depósitos amiloides se limitan a un solo órgano o tejido sin que se afecte ningún otro lugar del cuerpo. Los depósitos pueden dar lugar a masas nodulares macroscópicas detectables o ser evidentes solo en el estudio microscópico. Los depósitos nodulares de amiloide se encuentran a menudo en el pulmón, la laringe, la piel, la vejiga urinaria, la lengua y la región periocular. Con frecuencia, hay infiltrados de linfocitos y células plasmáticas asociados a estas masas de amiloide. Al menos en algunos casos, el amiloide corresponde a la proteína AL y puede, por lo tanto, representar una forma localizada de amiloide derivado de las células plasmáticas.

Amiloide endocrino. Pueden encontrarse depósitos microscópicos de amiloide localizado en ciertos tumores endocrinos, como el carcinoma medular de la glándula tiroidea, los tumores de islotes del páncreas, los feocromocitomas y los carcinomas indiferenciados del estómago, y en los islotes de Langerhans en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. En estas situaciones, las proteínas amiloidógenas parecen derivar de hormonas polipeptídicas (p. ej., carcinoma medular) o de proteínas únicas (p. ej., polipéptido de amiloide de islote).

Amiloide del envejecimiento. Con el envejecimiento se producen varias formas bien estudiadas de depósito amiloide. La amiloidosis sistémica senil se refiere al depósito sistémico de amiloide en pacientes ancianos (habitualmente en la octava y novena décadas). Debido a la afectación dominante cardíaca y la disfunción relacionada, esta forma se denominaba antes *amiloidosis cardíaca senil.* Los pacientes sintomáticos consultan por una miocardiopatía restrictiva y arritmias (v. capítulo 11). El amiloide en esta forma, al contrario que en las formas familiares, deriva del TTR normal.

MORFOLOGÍA

No hay ningún patrón constante ni distintivo de distribución orgánica ni tisular de los depósitos amiloides en ninguna de las categorías citadas, pero podemos hacer algunas generalizaciones. En la amiloidosis AA secundaria a trastornos inflamatorios crónicos suelen afectarse de forma característica los riñones, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales, la glándula tiroidea y muchos otros tejidos. Aunque no puede distinguirse de forma fiable por su distribución orgánica la amiloidosis AL asociada a proliferaciones de células plasmáticas de la forma AA, la primera suele afectar más al corazón, el tubo digestivo, la vía respiratoria, los nervios periféricos, la piel y la lengua. La localización de los depósitos amiloides en los síndromes hereditarios es variada. En la fiebre mediterránea familiar, la amiloidosis es de tipo AA y por ello puede ser generalizada, afectando a los riñones, los vasos sanguíneos, el bazo, la vía respiratoria y (pocas veces) al hígado.

El amiloide puede apreciarse a simple vista cuando se acumula en grandes cantidades. El órgano aumenta de tamaño con frecuencia, y el tejido se muestra gris y tiene una consistencia dura y cerúlea. En el estudio histológico, el depósito amiloide es siempre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

extracelular y empieza entre las células, a menudo muy cerca de las membranas basales (fig. 5.43A). A medida que se acumula amiloide, erosiona las células y con el tiempo las rodea y destruye. En la forma asociada a la proliferación de células plasmáticas son frecuentes los depósitos perivasculares y vasculares.

El diagnóstico de la amiloidosis se basa en el estudio histopatológico. Con el microscopio óptico y las tinciones de hematoxilina-eosina, el amiloide aparece como una sustancia amorfa, eosinófila, hialina y extracelular. Para diferenciar el amiloide de otros materiales hialinos (p. ej., colágeno, fibrina) se usan varias tinciones histoquímicas. La más usada es la tinción de rojo Congo, que con luz normal da un color rosado o rojo a los depósitos tisulares, pero es mucho más llamativa y específica la birrefringencia verde del amiloide teñido cuando se observa con el microscopio de luz polarizada (fig. 5.43B). Esta reacción a la tinción la comparten todas las formas de amiloide y se debe a la configuración en hoja β plegada cruzada de las fibrillas de amiloide. La confirmación puede obtenerse con microscopia electrónica, que revela fibrillas finas amorfas sin ninguna orientación. La subtipificación del amiloide se hace de forma más fiable mediante espectroscopia de masas, ya que las tinciones inmunohistoquímicas no son completamente sensibles ni específicas.

El patrón de afectación orgánica en las diferentes formas de amiloidosis es variable.

Riñón. La amiloidosis del riñón es la forma más frecuente y en potencia más grave de afectación orgánica. A nivel macroscópico, los riñones pueden tener un tamaño y color normales, o en casos avanzados pueden retraerse debido a la isquemia causada por el estrechamiento vascular inducido por el depósito de amiloide dentro de las paredes arteriales y arteriolares. A nivel histológico, el amiloide se deposita sobre todo en los glomérulos, pero también se afectan el tejido peritubular intersticial, las arterias y las arteriolas. Los depósitos glomerulares aparecen primero como engrosamientos sutiles de la matriz mesangial, acompañados de un ensanchamiento desigual de las membranas basales de los capilares glomerulares. Con el tiempo, los depósitos mesangiales y a lo largo de las membranas basales causan un estrechamiento capilar y una distorsión del penacho vascular glomerular. Con la progresión de la amiloidosis glomerular, las luces capilares se obliteran y el glomérulo obsolescente es reemplazado por masas confluentes o ribetes gruesos entrelazados de amiloide.

Bazo. La amiloidosis del bazo puede no apreciarse a simple vista o causar una esplenomegalia de moderada a acentuada (hasta 800 g). Por razones misteriosas, se observan dos patrones distintos de depósito. En uno, los depósitos se limitan en gran medida a los folículos esplénicos, produciendo gránulos similares a los de la tapioca a simple vista, lo que se denomina *bazo sago*. En el otro patrón, el amiloide afecta a las paredes de los senos esplénicos y al tejido conjuntivo que forma la pulpa roja. La fusión de los primeros depósitos da lugar a grandes áreas de amiloidosis en forma de mapa, lo que crea lo que se ha llamado *bazo lardáceo*.

Hígado. Los depósitos pueden no verse a simple vista o causar una hepatomegalia de moderada a acentuada. El amiloide aparece primero en el espacio de Disse y después erosiona progresivamente las células parenquimatosas hepáticas adyacentes y los sinusoides. Con el tiempo se producen la deformidad, la atrofia por presión y la desaparición de los hepatocitos, lo que sustituye totalmente grandes zonas de parénquima hepático. Son frecuentes la afectación vascular y los depósitos en las células de Kupffer. La función hepática suele estar conservada a pesar, en ocasiones, de una afectación bastante extensa.

Corazón. La amiloidosis del corazón (v. capítulo 11) puede aparecer en cualquier forma de amiloidosis sistémica. También es el principal órgano afectado en la amiloidosis sistémica senil. El corazón puede estar aumentado de tamaño y duro, pero lo más frecuente es que no muestre cambios apreciables a simple vista. A nivel histológico los depósitos empiezan en forma de cúmulos focales subendocárdicos y en el interior del miocardio entre las fibras musculares. La expansión de estos depósitos miocárdicos causa finalmente una atrofia por presión de las fibras miocárdicas. Cuando los depósitos amiloides son subendocárdicos, el sistema de conducción puede estar dañado y ser responsable de las anomalías electrocardiográficas notadas en algunos pacientes.

Otros órganos. Los depósitos nodulares en la **lengua** pueden provocar una macroglosia, lo que origina la denominación de amiloide formador de tumores de la lengua. La **vía respiratoria** puede afectarse de forma focal o difusa desde la laringe hasta los bronquíolos más pequeños. Se encuentra una forma diferente de amiloide en los **encéfalos** de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Puede estar presente en las también conocidas como «placas» de los vasos sanguíneos (v. capítulo 23). La amiloidosis de los **nervios** periféricos y autónomos es una característica de varias neuropatías amiloidóticas familiares.

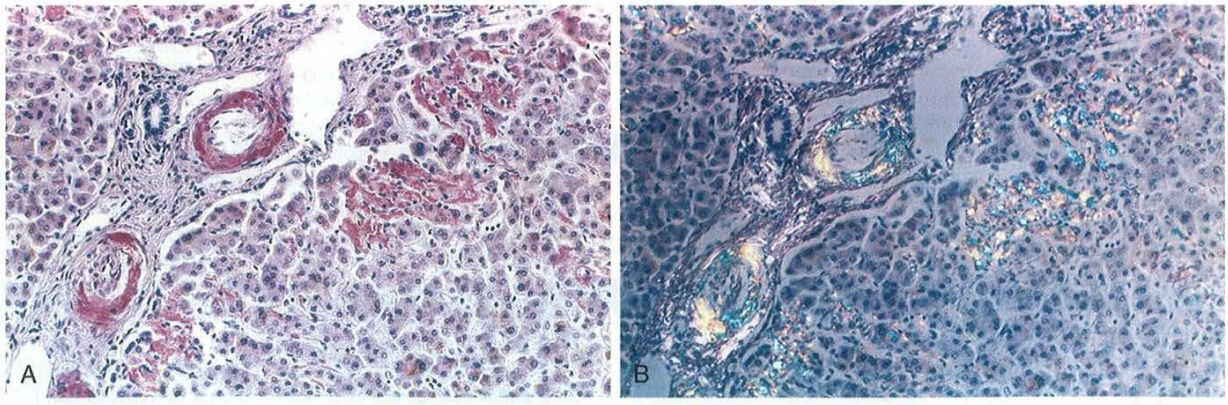


Figura 5.43 Amiloidosis. (A) Sección del hígado teñida con rojo Congo que revela depósitos rosados de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos y a lo largo de los sinusoides. (B) Obsérvese la birrefringencia verde manzana de los depósitos cuando se observan con un microscopio de luz polarizada. *(B, por cortesía del Dr. Trace Worrell y Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

booksmedicos.org

Características clínicas

La amiloidosis puede encontrarse en forma de un cambio anatómico insospechado, que no produzca manifestaciones clínicas, o provocar problemas clínicos graves e incluso la muerte. Los síntomas dependen de la magnitud de los depósitos y de los lugares u órganos afectados. Las manifestaciones clínicas son a menudo al principio completamente inespecíficas, como la debilidad, la pérdida de peso, el mareo o el síncope. Más tarde aparecen hallazgos más específicos que más a menudo se relacionan con la afectación renal, cardíaca y digestiva.

La afectación renal da lugar a una proteinuria que puede ser lo suficientemente acentuada como para causar un síndrome nefrótico (v. capítulo 14). La obliteración progresiva de los glomérulos en los casos avanzados lleva finalmente a la insuficiencia renal y a la uremia. La amiloidosis cardíaca puede debutar de forma insidiosa como una insuficiencia cardíaca congestiva. Los aspectos más graves de la amiloidosis cardíaca son los trastornos de la conducción y las arritmias, que pueden ser mortales. En ocasiones, la amiloidosis cardíaca produce un patrón de miocardiopatía restrictiva y simula una pericarditis constrictiva crónica (v. capítulo 11). La amiloidosis con afectación digestiva puede ser asintomática, o debutar de diversas formas. La amiloidosis de la lengua puede causar un aumento de tamaño y rigidez suficientes como para dificultar el habla y la deglución. Los depósitos en el estómago y el intestino pueden provocar malabsorción, diarrea y trastornos en la digestión. La amiloidosis vascular produce fragilidad vascular que puede conducir a la hemorragia, a veces masiva, que puede ser espontánea o seguir a un traumatismo aparentemente trivial. Además, en algunos casos el amiloide AL se une al factor X, un factor de la coagulación crucial, y lo inactiva, lo que provoca un trastorno hemorrágico peligroso para la vida.

El diagnóstico de la amiloidosis depende de la demostración histológica de los depósitos amiloides en los tejidos. Los lugares que con mayor frecuencia se biopsian son el riñón, cuando hay manifestaciones renales, o los tejidos rectales o gingivales en los pacientes con sospecha de amiloidosis sistémica. Para el diagnóstico de la amiloidosis sistémica también puede usarse el examen de los aspirados de grasa abdominal teñidos con rojo Congo. La prueba es bastante específica, pero su sensibilidad es baja. En los casos sospechosos de amiloidosis AL, hay que realizar una electroforesis y una inmunoelectroforesis del suero y la orina. Los aspirados de la médula ósea en tales casos muestran a menudo una población monoclonal de células plasmáticas, incluso sin un mieloma múltiple claro. La gammagrafía con amiloide P sérico (SAP) radiomarcado es una prueba rápida y específica, dado que el SAP se une a los depósitos amiloides y revela su presencia. También ofrece una medida de la extensión de la amiloidosis y puede usarse para seguir a los pacientes sometidos a tratamiento. La espectroscopia de masas es una herramienta útil para identificar el componente proteico del amiloide. Puede realizarse con tejidos incluidos en parafina.

El pronóstico de los sujetos con amiloidosis sistémica es malo. Los que tienen una amiloidosis AL (sin incluir el mieloma múltiple) tienen una mediana de supervivencia de 2 años tras el diagnóstico. Los sujetos con amiloidosis asociada al mieloma tienen un pronóstico aún peor. El pronóstico de los sujetos con amiloidosis sistémica reactiva es algo mejor y depende en cierta manera del control del trastorno subyacente. Se ha descrito la reabsorción del amiloide después del tratamiento del trastorno asociado, pero esto es inusual. Se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas orientadas a corregir el plegamiento inadecuado de las proteínas e inhibir la génesis de fibrillas.

RESUMEN

AMILOIDOSIS

- La amiloidosis es un trastorno caracterizado por depósitos extracelulares de proteínas que tienden a agregarse y formar fibrillas insolubles.
- El depósito de estas proteínas puede deberse a una producción excesiva de proteínas que tienden a agregarse, mutaciones que producen proteínas que no pueden plegarse adecuadamente y tienden a agregarse, degradación proteolítica defectuosa o incompleta de proteínas extracelulares.
- La amiloidosis puede ser localizada o sistémica. Se observa asociada a varios trastornos primarios, como las proliferaciones monoclonales de linfocitos B (en las que los depósitos amiloides consisten en cadenas ligeras de inmunoglobulinas); enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (depósitos de proteína amiloide A, derivada de los reactantes de fase aguda producidos en la inflamación); la enfermedad de Alzheimer (proteína amiloide β); trastornos familiares en los que los depósitos amiloides constan de proteínas mutadas (p. ej., transtiretina en las polineuropatías amiloides familiares); y la hemodiálisis (depósitos de β_2-microglobulina, cuya eliminación es defectuosa).
- Los depósitos amiloides causan una lesión tisular y alteran la función normal al comprimir las células y los tejidos. No inducen respuestas inflamatorias.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, et al: Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations, *Curr Opin Inmunol* 36:115, 2015. *[Una actualización sobre los genes asociados a las enfermedades alérgicas.]*

Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al: The inflammasomes and autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Pathol* 10:395, 2015. *[Una exposición del inflamasoma y su papel en las enfermedades inflamatorias.]*

Chaudhry A, Rudensky AY: Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells, *J Clin Invest* 123:939-944, 2013. *[Una exposición exhaustiva de cómo los linfocitos T reguladores controlan las respuestas inflamatorias y mantienen la homeostasis en el sistema inmunitario.]*

Cheng MH, Anderson MS: Monogenic autoimmunity, *Annu Rev Inmunol* 30:393-427, 2012. *[Una revisión excelente de los síndromes autoinmunitarios causados por mutaciones de un solo gen, y lo que nos enseñan sobre las vías de la tolerancia inmunitaria.]*

Conley ME, Casanova JL: Discovery of single-gene inborn errors of inmunidad by next generation sequencing, *Curr Opin Inmunol* 30:17, 2014. *[Una revisión de los abordajes modernos para identificar la base genética de las enfermedades por inmunodeficiencia.]*

Craft JE: Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 8:337-347, 2012. *[Una exposición de las propiedades y la generación de los linfocitos T colaboradores foliculares y su papel en la producción de anticuerpos y la autoinmunidad.]*

Douek DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of, *Annu Rev Med* 60:471, 2009. *[Una exposición equilibrada de la patogenia del sida y de los asuntos pendientes de resolver.]*

Galli SJ: The development of allergic inflammation, *Nature* 454:445, 2008. *[Una excelente revisión de los mecanismos de la inflamación en las enfermedades alérgicas.]*

Galli SJ: The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anafilaxia, *Am J Pathol* 186:212, 2016. *[Una exposición fascinante de la evolución de las respuestas de los mastocitos y su papel en la defensa y enfermedad del huésped.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Goodnow CC: Multistep patogenia of autoimmune disease, *Cell* 130:25, 2007. *[Una exposición excelente de los puntos de control que impiden la autoinmunidad y por qué podrían fallar.]*

Holgate ST: Innate and adaptive immune responses in asthma, *Nat Med* 18:673-683, 2012. *[Una exposición exhaustiva de los papeles de los linfocitos T_H2, las citocinas y otras células del sistema inmunitario en el desarrollo y la resolución del asma.]*

Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex–mediated tissue injury: a multistep paradigm, *Trends Inmunol* 26:48, 2005. *[Un resumen de los mecanismos de la lesión tisular mediada por inmunocomplejos.]*

Jennette JC, Falk RJ, Hu P, et al: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis, *Annu Rev Pathol* 8:139-160, 2013. *[Una revisión excelente de las características clínicas y anatomopatológicas y de la patogenia de las vasculitis de los vasos pequeños.]*

Klein L, Kyewski B, Allen PM, et al: Positive y negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see), *Nat Rev Inmunol* 14:377, 2014. *[Una exposición de los mecanismos de la maduración del linfocito T y de la tolerancia central inducida en el timo.]*

Lamkanfi M, Dixit VM: Mechanisms and functions of inflammasomes, *Cell* 157:1013, 2014. *[Una actualización excelente sobre el inflamasoma y su papel en la inflamación y la defensa del huésped.]*

Liu Z, Davidson A: Taming lupus— a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances, *Nat Med* 18:871-882, 2012. *[Una excelente revisión de los recientes avances en el conocimiento de la genética del lupus y los papeles de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa en la enfermedad, y cómo estos avances están modelando el desarrollo de nuevos tratamientos.]*

Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al: IgG4-related disease, *Annu Rev Pathol* 9:315, 2014. *[Una exposición completa de las características y la probable patogenia de esta entidad que se ha reconocido recientemente.]*

Mathis D, Benoist C: Microbiota and autoimmune disease: the hosted self, *Cell Host Microbio* 10:297-301, 2011. *[Una revisión de las pruebas sobre las influencias del microbioma en la activación inmunitaria y la autoinmunidad, y de la relevancia de estos hallazgos en las enfermedades autoinmunitarias humanas.]*

Mavragani CP, Moustsopoulos HM: Sjögren's syndrome, *Annu Rev Pathol* 9:273, 2014. *[Una revisión de la patogenia y de las características clínicas del síndrome de Sjögren.]*

Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall, *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. *[Una revisión de los mecanismos que conducen a la enfermedad vascular en el rechazo crónico del injerto.]*

Moir S, Chun TW, Fauci AS: Pathogenic mechanisms of HIV disease, *Annu Rev Pathol* 6:223, 2011. *[Una exposición de las ideas actuales sobre los mecanismos por los que el VIH causa la inmunodeficiencia.]*

Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft, *N Engl J Med* 363:1451, 2010. *[Una buena revisión de los mecanismos de reconocimiento y rechazo de los aloinjertos y el desarrollo de nuevas estrategias para tratar el rechazo.]*

O'Shea JJ, Paul WE: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells, *Science* 327:1098, 2010. *[Una excelente revisión del desarrollo y las funciones de los subgrupos de linfocitos T colaboradores y sobre las incertidumbres existentes en este campo.]*

Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S: Development and maintenance of regulatory T cells, *Immunity* 38:414-423, 2013. *[Una excelente revisión de los mecanismos moleculares que subyacen a la generación, el mantenimiento y la estabilidad de los linfocitos T reguladores.]*

Pandey S, Kawai T, Akira S: Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7:a016246, 2014. *[Una revisión excelente de los receptores usados por el sistema inmunitario innato para detectar microbios.]*

Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, et al: Pathogenesis of systemic sclerosis, *Front Inmunol* 6:272, 2015. *[Una exposición de los conceptos actuales sobre la patogenia de la esclerosis sistémica.]*

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story, *J Alergia Clin Inmunol* 131:314-323, 2013. *[Una excelente revisión de los síndromes con inmunodeficiencia primaria recién descritos.]*

Schwartz RH: Historical overview of immunological tolerance, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:a006908, 2012. *[Un resumen exhaustivo de los mecanismos de la tolerancia, los estudios experimentales que subyacen a la aclaración de estos mecanismos y cómo pueden romperse para dar lugar a la autoinmunidad.]*

Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 365:2110, 2011. *[Una excelente revisión de las características clínicas y la patogenia del lupus.]*

Westermark GT, Fandrich M, Westermark P: AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapies, *Annu Rev Pathol* 10:321, 2015. *[Una excelente revisión de la patogenia y las características clínicas de una forma importante de amiloidosis.]*

Victora GD, Nussenzweig MC: Germinal centers, *Annu Rev Inmunol* 30:429-457, 2012. *[Una excelente revisión de las propiedades y la formación del centro germinal y su papel en las respuestas de anticuerpos y las enfermedades autoinmunitarias.]*

Voight BF, Cotsapas C: Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity, *Curr Opin Inmunol* 24:552-557, 2012. *[Una exposición de las asociaciones génicas a las enfermedades autoinmunitarias y las implicaciones del conocimiento de las vías de la autoinmunidad.]*

Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, et al: The TH17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin, *Annu Rev Pathol* 8:477, 2013. *[Una excelente revisión del desarrollo y las relaciones de la familia de los linfocitos T_H17 y sus papeles en las enfermedades autoinmunitarias y otras enfermedades inflamatorias.]*

Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, et al: Unraveling the genetics of autoimmunity, *Cell* 140:791, 2010. *[Una actualización sobre los genes que predisponen a las enfermedades autoinmunitarias, cómo se identifican y su significación.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 6

Neoplasias

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Nomenclatura 190
Tumores benignos 190
Tumores malignos 190
Características de las neoplasias benignas y malignas 191
Diferenciación y anaplasia 192
Infiltración local 194
Metástasis 195
Epidemiología 196
Incidencia del cáncer 196
Factores ambientales 198
Edad y cáncer 199
Trastornos predisponentes adquiridos 199
Interacciones entre los factores ambientales y genéticos 199
Genes en el cáncer 200
Lesiones genéticas en el cáncer 201
Mutaciones conductoras y pasajeras 201
Modificaciones epigenéticas y cáncer 203
Carcinogenia: un proceso escalonado 204
Características del cáncer 204
Autosuficiencia en las señales de crecimiento 205
Insensibilidad a las señales que detienen el crecimiento: genes supresores de tumores 208
Alteraciones del metabolismo celular 214
Escape de la muerte celular 217
Potencial ilimitado para la replicación (inmortalidad) 218
Angiogenia mantenida 219
Infiltración y metástasis 220
Escape de la vigilancia inmunitaria 223
Inflamación que fomenta la malignidad como factor que posibilita la malignidad 228
Etiología del cáncer: carcinógenos 228
Carcinógenos químicos 228
Carcinogenia por radiación 231
Oncogenia por virus y otros gérmenes 231
Aspectos clínicos de las neoplasias 235
Efectos del tumor sobre el huésped 235
Gradación y estadificación del cáncer 237
Diagnóstico de laboratorio del cáncer 237

El cáncer es la segunda causa más frecuente de muerte en EE. UU., solo antecedida por la enfermedad cardiovascular. Incluso más doloroso que la mortalidad asociada es el sufrimiento emocional y físico que producen las neoplasias. Los pacientes y el público se suelen preguntar cuándo se va a conseguir la curación del cáncer. La respuesta a esta pregunta tan sencilla es complicada, dado que el cáncer no es una sola enfermedad, sino más bien un conjunto de muchas enfermedades caracterizadas por una grave desregulación del crecimiento. Algunos cánceres, como el linfoma de Hodgkin, se puede curar, pero otros, como el carcinoma de páncreas, son mortales casi siempre. La única esperanza para controlar el cáncer radica en aprender más sobre su patogenia y se han obtenido enormes avances en la comprensión de la base molecular de esta lesión. En este capítulo, se abordan la biología básica de las neoplasias, la naturaleza de las neoplasias benignas y malignas y la base molecular de la transformación neoplásica. Se comentan también la respuesta del huésped frente al tumor y las características clínicas de las neoplasias.

Antes de comentar las características de las células cancerosas y los mecanismos de la carcinogenia, resulta útil resumir las características fundamentales y comunes de los cánceres:

- **El cáncer es un trastorno genético causado por mutaciones en el ADN.** La mayor parte de las mutaciones patógenas se inducen por exposición a mutágenos o se producen de forma espontánea por el envejecimiento. Además, los cánceres presentan con frecuencia cambios epigenéticos, como aumentos focales de la metilación del ADN y alteraciones en la modificación de las histonas, que pueden deberse a mutaciones adquiridas en los genes que regulan estas modificaciones. Estos cambios genéticos y epigenéticos alteran la expresión o la función de genes clave que regulan los procesos celulares fundamentales, como el crecimiento, la supervivencia o la senescencia.
- **Las alteraciones genéticas en las células cancerosas son hereditarias, pasando a las células hijas durante la división celular. En consecuencia, las células que presentan estas alteraciones sufren una selección darwiniana (sobrevive la mejor dotada, hecho que constituye el concepto científico más importante en biología).** Las células que tienen mutaciones que les dotan de una ventaja de crecimiento o supervivencia vencen en la competición a sus vecinas y por eso se convierten en la población dominante. Cuando se inicia un tumor, estas ventajas selectivas se transfieren a una sola célula y, en consecuencia, todos los tumores son *clonales* (es decir, la descendencia de una sola célula). Sin embargo, incluso después de iniciarse, la selección darwiniana sigue modelando la evolución de los cánceres, dado que favorece la aparición de subclones definidos a nivel genético con características más agresivas, un importante concepto que se llama *progresión* y se analiza en detalle más adelante en este capítulo.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

- **Las mutaciones y alteraciones epigenéticas dotan a las células cancerosas de una serie de propiedades que se llaman de forma colectiva *características del cáncer.*** Estas propiedades producen los fenotipos celulares que determinan la evolución natural de los cánceres y su respuesta a distintos tratamientos. En secciones posteriores se analizan las bases moleculares de cada una de las características del cáncer.

La investigación básica ha aclarado muchas de las alteraciones celulares y moleculares que dan origen al cáncer y causan su comportamiento pernicioso. Estos conocimientos están permitiendo a su vez una revolución en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, un triunfo cada vez más importante de la ciencia biomédica.

NOMENCLATURA

Neoplasia significa literalmente «nuevo crecimiento». Se dice que las células neoplásicas están transformadas porque se siguen replicando, al parecer si respuesta a las influencias reguladoras que controlan las células normales. Por tanto, las neoplasias disfrutan de un grado de autonomía y tienden a aumentar de tamaño independientemente del ambiente local. La autonomía no es, sin embargo, completa. Todas las neoplasias dependen del huésped para su nutrición e irrigación. Las neoplasias derivadas de los tejidos sensibles a hormonas también necesitan apoyo endocrino y, en ocasiones, se pueden explotar estas dependencias con fines terapéuticos.

En el lenguaje médico común, una neoplasia se suele denominar *tumor,* y el estudio de los tumores es la *oncología* (de *oncos,* «tumor» y *logos,* «estudio de»). En los tumores, la división en benigno y maligno depende de la valoración sobre el posible comportamiento clínico del mismo.

- **Se dice que un tumor es *benigno* cuando sus características macroscópicas y microscópicas se consideran relativamente inocentes, lo que hace pensar que se quedará localizado y podrá ser extirpado mediante cirugía local.** Los pacientes afectados sobrevivirán en general. Sin embargo, se debe recordar que los tumores benignos pueden producir más que masas localizadas y, en ocasiones, son responsables de una notable morbilidad e incluso mortalidad.
- ***Maligno,* cuando se aplica a una neoplasia, implica que la lesión puede infiltrar y destruir estructuras adyacentes y diseminarse a lugares alejados (metastatizar) para ocasionar la muerte.** Los tumores malignos se denominan en conjunto *cánceres,* término que deriva del latín «cangrejo» y que alude a que se adhieren a cualquier parte y se agarran de forma obstinada, como les ocurre a los cangrejos. No todos los cánceres ocasionan la muerte. Los más agresivos se cuentan entre los más susceptibles de ser curados, y el término *maligno* es una señal de alarma.

Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos: 1) el *parénquima,* que corresponde a células transformadas o neoplásicas, y 2) el *estroma* de soporte no neoplásico y derivado del huésped, constituido por tejido conjuntivo, vasos y células inflamatorias derivadas del huésped. El parénquima de la neoplasia condiciona en gran medida su comportamiento biológico y es el componente que da nombre al tumor. El estroma es esencial para el crecimiento de la neoplasia, porque transporta los vasos y permite el crecimiento de las células parenquimatosas. Aunque el comportamiento biológico de los tumores refleja en gran medida el comportamiento de las células parenquimatosas, cada vez se sabe mejor que las células estromales y neoplásicas mantienen una conversación bidireccional que influye en el crecimiento del tumor.

Tumores benignos

En general, los tumores benignos se denominan añadiendo el sufijo *-oma* al tipo celular del cual se originan. Por ejemplo, un tumor benigno originado en el tejido fibroso es un *fibroma* y un tumor cartilaginoso benigno, un *condroma.* En el caso de las neoplasias epiteliales, se suele emplear una nomenclatura más compleja y variada. El término *adenoma* se suele aplicar no solo a las neoplasias epiteliales que crean estructuras parecidas a glándulas, sino también a neoplasias epiteliales benignas derivadas del epitelio glandular y que carecen de un patrón glandular de crecimiento. Por eso, una neoplasia epitelial derivada de las células tubulares renales y que crece con un patrón glandular se llama adenoma, pero también recibe este nombre una masa de células epiteliales benignas originada en la corteza suprarrenal y que no tiene un patrón glandular. Los *papilomas* son neoplasias epiteliales benignas, que crecen en cualquier superficie y producen frondas digitiformes macroscópicas o microscópicas. Un *pólipo* es una masa que protruye por encima de la mucosa, como ocurre en el intestino, y forma una estructura macroscópicamente visible (fig. 6.1). Aunque se suele emplear este término para los tumores benignos, algunos tumores malignos también pueden crecer formando un pólipo y, por otro lado, existen pólipos (como los nasales) que no son neoplásicos, sino inflamatorios. Los *cistoadenomas* son masas quísticas huecas que se originan típicamente en el ovario.

Tumores malignos

La nomenclatura de los tumores malignos sigue básicamente la misma norma que la de los tumores benignos, con algunas modificaciones.

- Las neoplasias malignas originadas en los tejidos mesenquimatosos «sólidos» o sus derivados se llaman *sarcomas,* mientras que las originadas en las células mesenquimatosos de la sangre reciben el nombre de leucemias o linfomas. Los sarcomas reciben su nombre según el tipo de célula que los compone, lo que posiblemente refleje la célula de origen. Por eso, una neoplasia maligna constituida por células de aspecto adiposo se llamará *lipo*sarcoma y una constituida por células de aspecto condroide, *condro*sarcoma.
- Aunque los epitelios del cuerpo derivan de las tres capas de células germinales, las neoplasias malignas originadas en las células epiteliales se llaman *carcinomas* independientemente del tejido de origen. Así, las neoplasias malignas originadas en el epitelio tubular renal (mesodermo), la piel (ectodermo) y el revestimiento intestinal (endodermo) se consideran todas carcinomas. Por otro lado, el mesodermo puede ser origen de carcinomas (epitelial), sarcomas (mesenquimatoso) y tumores hematolinfoides (leucemias y linfomas).
- Los carcinomas se subdividen más. Los carcinomas que crecen formando un patrón glandular se llaman *adenocarcinomas,* mientras que los que forman células escamosas se llaman *carcinomas epidermoides.* En ocasiones, se puede identificar el tejido u órgano de origen, como ocurre al hablar de adenocarcinoma de células renales, pero no es raro que los tumores tengan escasa o nula diferenciación. Estos tumores se denominan *carcinomas poco diferenciados* o *indiferenciados.*

booksmedicos.org

Figura 6.1 Pólipo de colon. Este tumor glandular se proyecta hacia la luz del colon. El pólipo está unido a la mucosa por un pedículo definido.

Las células transformadas de una neoplasia, tanto benigna como maligna, se suelen parecer entre ellas, lo que es compatible con un origen común a partir de una sola célula progenitora transformada. En algunos casos poco frecuentes, sin embargo, las células sufren una diferenciación divergente, generando los llamados «tumores mixtos». Los tumores mixtos tienen un origen monoclonal, pero la célula progenitora en estos casos tiene capacidad de diferenciarse a más de una estirpe. El mejor ejemplo es el tumor mixto de la glándula salival. Se trata de lesiones con componentes epiteliales evidentes, entremezclados con un estroma fibromixoide, que en ocasiones contiene islotes de cartílago o hueso (fig. 6.2). Se cree que todos estos elementos tan diversos proceden de una célula progenitora epitelial transformada única, y el nombre preferido para estas lesiones es *adenoma pleomorfo*. El fibroadenoma de la mama femenina es otro ejemplo de tumor mixto frecuente, en el que se mezclan elementos ductales proliferativos (adenoma) en el seno de un tejido fibroso laxo (fibroma). A diferencia de lo que sucede en el adenoma pleomorfo, solo el componente fibroso es neoplásico, aunque se sigue empleando el término *fibroadenoma* de forma habitual.

El *teratoma* es un tipo especial de tumor mixto que contiene células o tejidos maduros o inmaduros reconocibles derivados de más de una capa de células germinales e incluso a veces de las tres. Los teratomas se originan a partir de células germinales totipotenciales como las que se encuentran normalmente en el ovario o el testículo y que aparecen a veces de forma anormal en los restos embrionarios de la línea media. Las células madre pueden diferenciarse a cualquiera de los tipos celulares existentes en el cuerpo adulto; por eso no resulta sorprendente que puedan originar neoplasias que recuerdan al hueso, el epitelio, el músculo, la grasa, el nervio u otros tejidos, que crecen todos ellos de una forma caótica.

La tabla 6.1 resume los nombres específicos de las neoplasias más frecuentes. Destacan algunas claras incongruencias, como, por ejemplo, el uso de los términos *linfoma, mesotelioma, melanoma* y *seminoma* para neoplasias malignas. Por desgracia para los alumnos, estas excepciones están muy arraigadas en la terminología médica.

Otros ejemplos de terminología confusa incluyen:

- *Hamartoma* es una masa de tejido propio de un lugar determinado, como el pulmón o el hígado, pero desordenada. Aunque siempre se habían considerado malformaciones durante el desarrollo, muchos hamartomas tienen alteraciones cromosómicas adquiridas por mutaciones somáticas y por eso se consideran actualmente neoplásicos.
- *Coristoma* es una alteración congénita que corresponde a un nido heterotópico de células. Por ejemplo, se puede encontrar un pequeño nódulo de tejido pancreático bien desarrollado y organizado de forma normal en la submucosa gástrica, duodenal o de otro segmento del intestino delgado. El término *-oma*, que indica neoplasia, atribuye a estas lesiones una gravedad que no merecen, porque suelen ser triviales.

Aunque por desgracia la terminología de las neoplasias es compleja, comprender la nomenclatura es importante porque es el lenguaje que emplean los médicos de diversas especialidades implicadas en el tratamiento del cáncer para comunicarse la naturaleza y la repercusión de la lesión.

CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

Tres características fundamentales permiten distinguir a la mayor parte de los tumores benignos y malignos: diferenciación y anaplasia, infiltración local y metástasis. En general, un crecimiento rápido implica malignidad, aunque muchos tumores malignos crecen con lentitud y por eso la velocidad de crecimiento no permite discriminar bien entre los de buen y mal comportamiento. Para el paciente, lo más importante es que le digan: «Es benigno». Aunque algunas neoplasias no pueden caracterizarse con facilidad, en general se pueden emplear criterios clínicos y anatómicos bien establecidos para determinar si una lesión es benigna o maligna con una precisión notable.

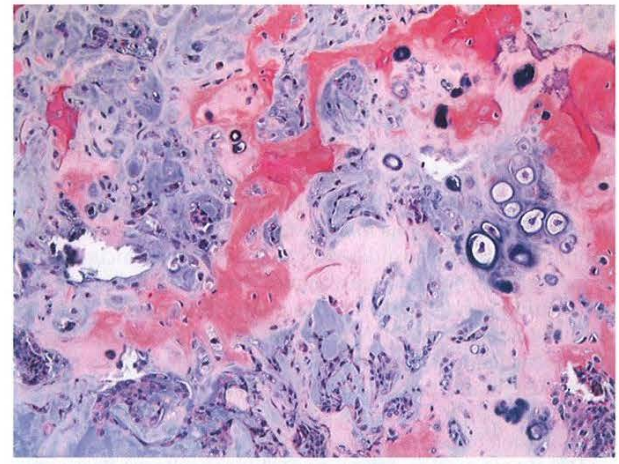


Figura 6.2 Tumor mixto de la parótida. En este campo se observan pequeños nidos de células epiteliales y estroma mixoide que forma cartílago y hueso (rasgo infrecuente). *(Por cortesía de la Dra. Vicky Jo, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 6.1 Nomenclatura de los tumores

Tejido de origen	Benignos	Malignos
Un tipo de célula parenquimatosa		
Tejido conjuntivo y derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
Endotelio y células relacionadas		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Mesotelio		Mesotelioma
Cubierta del cerebro	Meningioma	Meningioma invasivo
Células de la sangre y tipos celulares relacionados		
Células hematopoyéticas		Leucemias
Tejido linfoide		Linfomas
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Piel		
Escamoso estratificado	Papiloma escamoso	Carcinoma epidermoide
Células basales de la piel o los anejos		Carcinoma basocelular
Tumores de los melanocitos	Nevo	Melanoma
Revestimiento epitelial de glándulas o conductos	Adenoma Papiloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Carcinomas papilares Cistoadenocarcinoma
Pulmón	Adenoma bronquial	Carcinoma broncógeno
Riñón	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renales
Hígado	Adenoma hepatocítico	Hepatocarcinoma
Vejiga urinaria	Papiloma urotelial	Carcinoma urotelial
Placenta	Mola hidatídica	Coriocarcinoma
Testículo		Seminoma Carcinoma embrionario
Más de un tipo de célula neoplásica: tumores mixtos, que suelen proceder de una sola capa de células germinales		
Glándulas salivales	Adenoma pleomorfo (tumor mixto de la glándula salival)	Tumor mixto maligno de la glándula salival
Primordio renal		Tumor de Wilms
Más de un tipo de células neoplásicas derivadas de más de una capa de células germinales: teratógenos		
Células totipotenciales de las gónadas o restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

Diferenciación y anaplasia

Diferenciación alude al grado de parecido entre las neoplasias y las células parenquimatosas en que se originan, tanto funcional como morfológicamente; la ausencia de diferenciación se llama *anaplasia*. En general, las neoplasias benignas están constituidas por células bien diferenciadas que se parecen mucho a sus equivalentes normales. Un lipoma está constituido por células adiposas maduras llenas de vacuolas citoplásmicas de lípidos y un condroma es una neoplasia de células cartilaginosas maduras que sintetizan la matriz cartilaginosa habitual, como evidencia de diferenciación morfológica y funcional. En los tumores benignos bien diferenciados, las mitosis suelen ser poco frecuentes y normales.

Por el contrario, aunque las neoplasias malignas tienen una amplia gama de diferenciación en células parenquimatosas, la mayor parte tienen alteraciones morfológicas que nos orientan sobre su carácter maligno. En los cánceres bien diferenciados, estos rasgos pueden ser bastante sutiles (fig. 6.3). Por ejemplo, un adenocarcinoma bien diferenciado de la tiroides puede contener folículos de aspecto normal y su potencial maligno se determina exclusivamente por la capacidad de invasión de tejidos adyacentes o de provocar metástasis. El estroma que aporta el riego es clave para el crecimiento de los tumores, pero no ayuda a diferenciar los benignos y los malignos. La cantidad de estroma conjuntivo determina sin embargo la consistencia de la neoplasia. Algunos cánceres inducen un estroma denso fibroso abundante (desmoplasia), que los vuelve duros, y se denominan «tumores escirros».

Los tumores constituidos por células indiferenciadas se llaman *anaplásicos*, un rasgo que indica de forma fiable malignidad. En sentido literal, *anaplasia* significa «formación retrógrada», para aludir a la desdiferenciación o pérdida de la diferenciación estructural y funcional de las células normales. Sin embargo, actualmente se sabe que al menos algunos cánceres se originan a partir de células madre de los tejidos;

booksmedicos.org

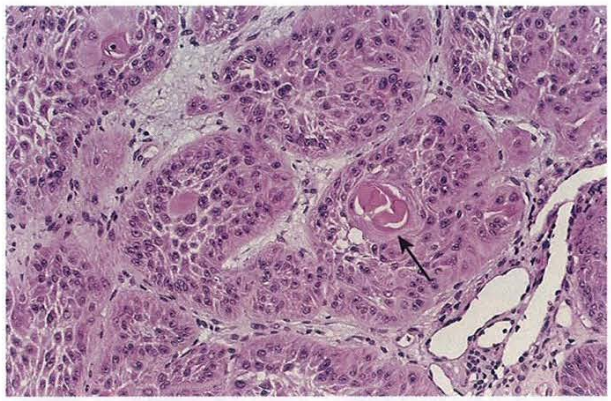


Figura 6.3 Carcinoma epidermoide bien diferenciado de la piel. Las células tumorales muestran un sorprendente parecido con las células escamosas normales, con puentes intercelulares y nidos de queratina *(flecha). (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

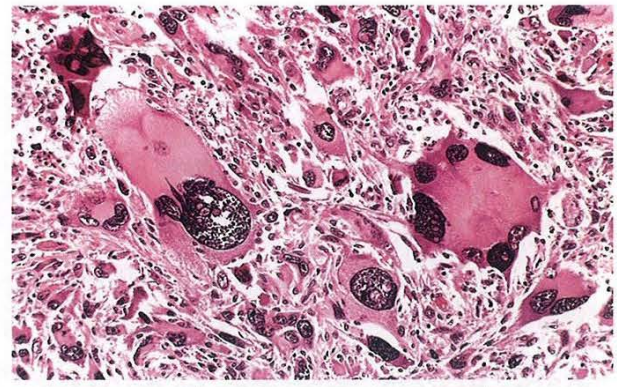


Figura 6.4 Tumor maligno pleomorfo (rabdomiosarcoma). Obsérvense la notable variabilidad del tamaño de las células y los núcleos, el hipercromatismo nuclear y la presencia de células tumorales gigantes. *(Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

en este tipo de tumores, el aspecto anaplásico deriva de la falta de diferenciación de las células madre transformadas, no de la desdiferenciación de células especializadas. Estudios recientes indican también que en algunos casos se produce una desdiferenciación de células en apariencia maduras durante la carcinogenia. Las células anaplásicas suelen tener las siguientes características morfológicas:

- *Pleomorfismo* (es decir, variabilidad de tamaño y forma) (fig. 6.4).
- *Alteraciones nucleares,* que incluyen hipercromatismo extremo (tinción oscura), variabilidad del tamaño y forma de los núcleos o presencia de nucléolos únicos o múltiples anormalmente prominentes. El aumento de tamaño de los núcleos puede traducirse en una relación núcleo:citoplasma que se aproxime a 1:1 en lugar de ser el habitual 1:4 o 1:6. Los nucléolos pueden alcanzar tamaños increíbles, incluso próximos al diámetro de un linfocito normal.
- Se pueden formar *células gigantes tumorales.* Estas son mucho más grandes que las células vecinas y pueden tener un núcleo enorme o varios núcleos.
- *Mitosis atípicas,* que pueden ser numerosas. La presencia de múltiples husos anárquicos puede dar origen a mitosis tri- o tetrapolares (fig. 6.5).
- *Pérdida de polaridad,* de forma que las células anaplásicas carezcan de patrones de orientación reconocibles entre ellas. Estas células pueden crecer formando sábanas, con pérdida total de las estructuras comunes, como las glándulas o la arquitectura escamosa estratificada.

Es posible que las células tumorales bien diferenciadas conserven la capacidad funcional de sus equivalentes normales, mientras que **es mucho menos probable que las células tumorales anaplásicas conserven una actividad funcional especializada.** Por ejemplo, las neoplasias benignas e incluso los cánceres bien diferenciados de las glándulas endocrinas con frecuencia elaboran hormonas típicas de la célula en la que se originan. De un modo parecido, el carcinoma epidermoide bien diferenciado produce queratina (v. fig. 6.3) o el hepatocarcinoma bien diferenciado secreta bilis. En otros casos, se producen funciones inesperadas. Así, algunos cánceres expresan proteínas fetales que no se producen en las células de origen en el adulto. Los cánceres de origen no endocrino pueden elaborar algunas «hormonas ectópicas». Por ejemplo, algunos carcinomas de pulmón pueden producir hormona adrenocorticótropa (ACTH), hormona parecida a la hormona paratiroidea, insulina o glucagón, entre otras. Posteriormente, se habla en detalle sobre estos fenómenos «paraneoplásicos».

Otro aspecto importante al hablar de la diferenciación y la anaplasia es la *displasia,* que es la proliferación desordenada. **El epitelio displásico se reconoce por una pérdida de uniformidad de las células individuales y su arquitectura.** Las células displásicas muestran un pleomorfismo notable y suelen tener núcleos grandes e hipercromáticos. Las mitosis son más abundantes de lo habitual y con frecuencia aparecen en lugares anormales del epitelio. En el epitelio escamoso estratificado displásico, las mitosis no se limitan a las capas basales, donde aparecen normalmente, sino que pueden aparecer en cualquier lugar del espesor epitelial. Además, existe una notable anarquía arquitectural. Por ejemplo, la habitual maduración progresiva de las células altas de la capa basal a las escamas de superficie puede perderse y dar lugar a un montón desordenado de células oscuras de aspecto basaloide. Cuando los cambios displásicos son graves y afectan a todo el espesor del epitelio, la lesión se llama *carcinoma in situ,* que es un estadio preinfiltrante de cáncer (fig. 6.6).

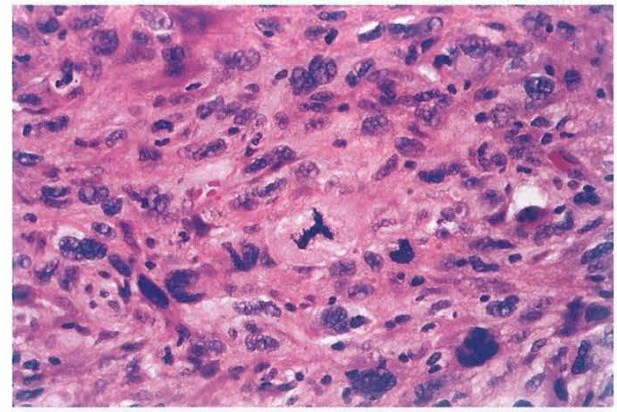


Figura 6.5 Detalle a gran aumento de las células tumorales anaplásicas con variabilidad del tamaño y forma de las células y los núcleos. La llamativa célula del centro del campo tiene un huso tripolar anómalo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

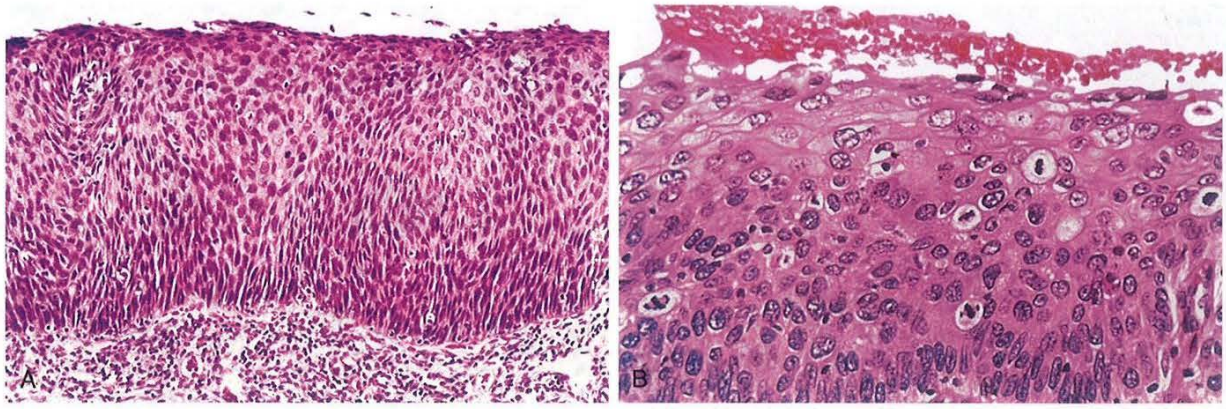


Figura 6.6 Carcinoma *in situ*. (A) Imagen a pequeño aumento que muestra todo el espesor de la epidermis sustituido por células displásicas atípicas. No se observa una diferenciación ordenada de las células escamosas. La membrana basal está intacta y no se observa tumor en el estroma subepitelial. (B) Imagen a gran aumento de otra región que muestra la falta de diferenciación normal, marcado pleomorfismo nuclear y celular y numerosas mitosis que llegan hasta la superficie. En este corte no se reconoce la membrana basal intacta (debajo).

Es importante darse cuenta de que displasia y cáncer no son sinónimos. Una displasia de leve a moderada que no afecta a todo el espesor del epitelio puede regresar por completo, sobre todo si se elimina la causa responsable. Sin embargo, con frecuencia se encuentra displasia adyacente a una neoplasia francamente maligna (p. ej., en fumadores con carcinoma de pulmón) y, en general, la presencia de displasia indica que el tejido tiene un mayor riesgo de convertirse en un carcinoma infiltrante.

Infiltración local

El crecimiento de los cánceres se asocia a una infiltración, invasión y destrucción progresiva de los tejidos circundantes, mientras que la mayor parte de los tumores benignos crecen como masas cohesivas expansivas, que se quedan localizadas en el lugar donde se originan. Dado que los tumores benignos crecen y se expanden lentamente, suelen rodearse por un ribete de tejido fibroso comprimido (figs. 6.7 y 6.8). Esta cápsula corresponde principalmente a matriz extracelular, que se deposita por las células estromales, como los fibroblastos, que se activan por una lesión hipóxica de las células parenquimatosas en relación con la compresión por el tumor que se expande. La encapsulación genera un plano tisular que convierte al tumor en una lesión delimitada, móvil (no fija) y fácil de extirpar mediante enucleación quirúrgica. Sin embargo, es importante recordar que no todas las neoplasias benignas están encapsuladas. Por ejemplo, el leiomioma uterino está bien delimitado del tejido muscular liso que lo rodea por una zona de miometrio normal comprimido y adelgazado, pero no tiene cápsula. Unos pocos tumores benignos no tienen cápsula, pero tampoco son bien delimitados; esta falta de delimitación resulta especialmente frecuente en las lesiones de tipo vascular benigno, como los hemangiomas, y puede determinar lógicamente que resulte difícil extirparlos. Estas excepciones se resaltan para recordar que, aunque habitualmente los tumores benignos están encapsulados, la falta de cápsula no siempre connota malignidad. Por desgracia y dado su incivismo, las células tumorales no siempre siguen las normas que dictamos las personas. En este capítulo veremos muchos ejemplos de esto.

Junto con la aparición de metástasis, la capacidad de infiltrar es el rasgo que con más fiabilidad diferencia el cáncer de los tumores benignos (figs. 6.9 y 6.10). Los cánceres no tienen cápsulas bien delimitadas. Existen casos en los que un tumor maligno de crecimiento lento parece delimitado por el estroma del tejido huésped que le rodea, pero el estudio histológico revelará pequeñas prolongaciones que penetran

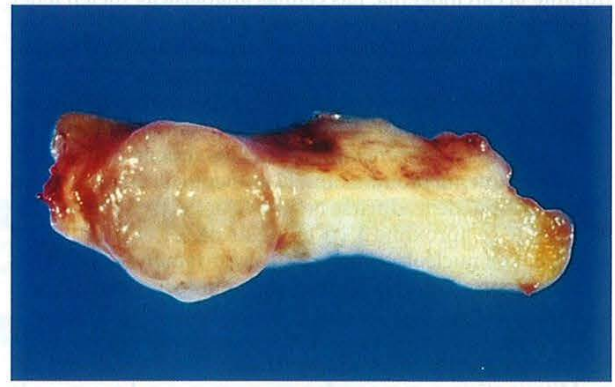


Figura 6.7 Fibroadenoma de mama. El pequeño tumor encapsulado de color pardo está bien delimitado respecto del tejido mamario más blanco.

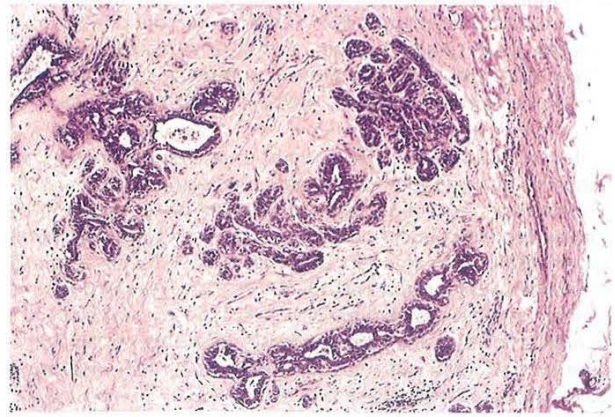


Figura 6.8 Imagen microscópica del fibroadenoma de mama de la figura 6.7. La cápsula fibrosa *(derecha)* delimita el tumor del tejido circundante de forma neta. *(Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

booksmedicos.org

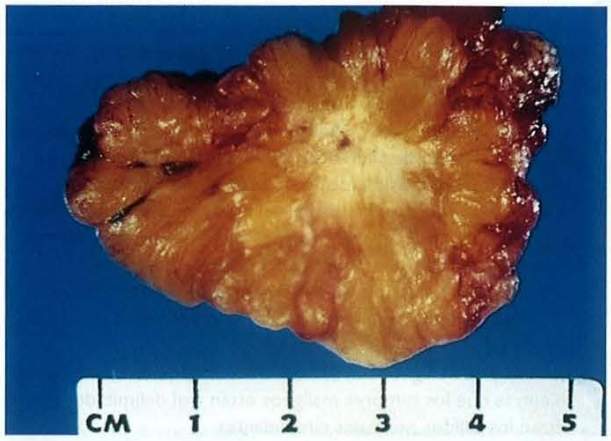


Figura 6.9 Corte de un carcinoma ductal infiltrante de mama. Se ha retraído la lesión, que infiltra el tejido mamario circundante y que tenía una consistencia pétrea a la palpación.

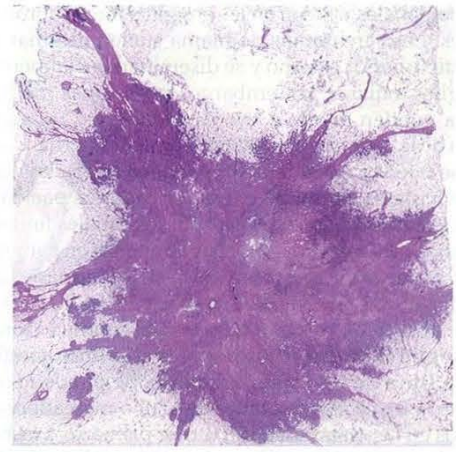


Figura 6.10 Imagen microscópica del carcinoma de mama de la figura 6.9, que muestra infiltración del estroma mamario y la grasa por nidos y cordones de células tumorales (compárese con la figura 6.8). Obsérvese la ausencia de una cápsula definida. *(Por cortesía de la Dra. Susan Lester, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

el margen e infiltran las estructuras adyacentes. Este patrón de crecimiento infiltrante obliga a resecar los tumores con un amplio margen de tejido normal circundante para tratar de asegurar la resección quirúrgica completa de las neoplasias malignas. Los patólogos deben estudiar bien estos márgenes de las resecciones de tumores para confirmar que no contienen tumor *(márgenes libres)*.

Metástasis

Las metástasis se definen como la diseminación de un tumor a lugares que están físicamente separados del tumor primario y permiten clasificar de forma inequívoca a un tumor como maligno, dado que las neoplasias benignas no metastatizan por definición. La capacidad de invasión de los cánceres les permite entrar en los vasos sanguíneos, linfáticos y cavidades corporales y diseminarse (fig. 6.11). En conjunto, un 30% de los pacientes con un tumor sólido de reciente diagnóstico (salvo los cánceres de piel distintos del melanoma) presentarán metástasis evidentes y un 20% más tendrán metástasis ocultas en el momento del diagnóstico.

En general, cuanto más grande y anaplásica es la neoplasia primaria, más probable será que metastatice, pero, como en toda norma, existen excepciones. Se sabe bien que los cánceres pequeños pueden metastatizar, mientras que otros grandes y de aspecto ominoso no lo hacen. Aunque todos los tumores malignos pueden metastatizar, algunos lo hacen de forma muy infrecuente. Por ejemplo, los carcinomas basocelulares de la piel y la mayor parte de las neoplasias primarias del sistema nervioso central son muy agresivos a nivel local, pero no suelen ocasionar metástasis. Es evidente que las propiedades de invasión local y metástasis en ocasiones son separables.

Una circunstancia especial son los llamados «cánceres de la sangre», leucemias y linfomas. Estos tumores derivan de las células formadoras de sangre, que normalmente tienen capacidad de entrar en el torrente circulatorio y circular a lugares alejados; en consecuencia y con raras excepciones, las leucemias y los linfomas se consideran enfermedades diseminadas en el diagnóstico y siempre se consideran malignos.

Las neoplasias malignas se diseminan por uno de los tres mecanismos siguientes: 1) siembra de las cavidades corporales; 2) diseminación linfática, o 3) siembra hematógena. La *diseminación por siembra* ocurre cuando las neoplasias invaden una cavidad corporal natural. Esta vía de diseminación es especialmente frecuente en los cánceres de ovario, que suelen recubrir de forma extensa la superficie peritoneal. Los implantes pueden literalmente cubrir todas las superficies peritoneales y no invadir los tejidos subyacentes. En este caso, parece que la capacidad de reimplantarse y crecer en lugares alejados del tumor primario es distinta de la capacidad de invadir. Las neoplasias del sistema nervioso central, como el meduloblastoma o el ependimoma, pueden penetrar en los ventrículos cerebrales y ser transportadas por el líquido cefalorraquídeo para reimplantarse en las superficies meníngeas del encéfalo o la médula espinal.

La diseminación linfática es más típica de los carcinomas, mientras que la siembra hematógena es la más frecuente en los sarcomas. Sin embargo, existen muchas interconexiones entre los sistemas linfático y vascular, de forma que todos los tipos de cáncer pueden diseminarse por una o ambas vías. El patrón de afectación ganglionar depende fundamentalmente del origen de la neoplasia primaria y de las vías de drenaje linfático local. Los carcinomas pulmonares originados en las vías respiratorias producen metástasis en los ganglios bron-

Figura 6.11 Hígado repleto de metástasis de un carcinoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quiales regionales y luego en los ganglios traqueobronquiales e hiliares. Los carcinomas de mama suelen originarse en el cuadrante superior externo y se diseminan inicialmente hacia los ganglios axilares. Sin embargo, las lesiones mediales de la mama pueden drenar a través de la pared torácica a los ganglios de la cadena de la arteria mamaria interna. Posteriormente, se pueden extender a los ganglios supraclaviculares e infraclaviculares en ambos casos. En algunos pacientes, las células cancerosas parecen viajar por los canales linfáticos de los ganglios más cercanos y quedar atrapadas en ganglios más alejados, lo que explicaría las «metástasis saltatorias». Las células pueden atravesar todos los ganglios linfáticos para acabar llegando al sistema vascular a través del conducto torácico.

El ganglio linfático «centinela» es el primer ganglio que recibe la linfa de un tumor primario. Se puede identificar mediante la inyección de contraste azul o marcadores radiomarcados en la proximidad del tumor primario. Las biopsias del ganglio centinela permiten determinar el grado de diseminación del tumor y se usan para planificar el tratamiento.

Es importante recordar que, aunque el aumento de los ganglios cercanos a una neoplasia primaria plantea la posibilidad de una siembra metastásica, esto no siempre es así. Los productos necróticos de la neoplasia y los antígenos tumorales suelen inducir respuestas inmunitarias en los ganglios, como la hiperplasia de los folículos (linfoadenitis) y la proliferación de macrófagos en los senos subcapsulares (histiocitosis sinusal). Por eso, siempre se debería comprobar la presencia de tumor en un ganglio aumentado de tamaño mediante el estudio histopatológico.

Aunque los sarcomas suelen metastatizar por vía hematógena, los carcinomas también pueden hacerlo. Como cabría esperar, resulta más complicado llegar a penetrar en la arteria que en la vena. Cuando se produce una invasión venosa, las células transmitidas por vía hematógena siguen la circulación venosa que drena la neoplasia y las células tumorales suelen detenerse en el primer lecho capilar que se encuentran. Dado que todo el drenaje portal llega al hígado y todo el flujo de la cava a los pulmones, estos dos órganos son los lugares más frecuentes de diseminación hematógena. Los cánceres que se originan cerca de la columna vertebral suelen embolizar a través del plexo paravertebral; esta vía posiblemente es responsable de las frecuentes metástasis vertebrales de los carcinomas de tiroides y próstata.

Algunos carcinomas muestran tendencia a crecer dentro de las venas. Los carcinomas de células renales suelen invadir la vena renal y crecen como una serpiente hacia la vena cava inferior, desde donde llegan incluso al lado derecho del corazón. Los hepatocarcinomas suelen invadir y crecer dentro de las raíces de las venas porta y hepáticas, llegando a alcanzar los principales canales venosos. Es importante recordar que este crecimiento intravenoso puede no asociarse a una diseminación generalizada.

Muchas observaciones indican que la localización anatómica de una neoplasia y su drenaje venoso no permiten explicar por completo la distribución sistémica de las metástasis. Por ejemplo, los carcinomas de próstata con frecuencia se diseminan al hueso, los carcinomas broncógenos suelen afectar a las glándulas suprarrenales y el cerebro y el neuroblastoma metastatiza en el hígado y los huesos. Por el contrario, los músculos esqueléticos, aunque tienen muchos capilares, no suelen ser asiento de metástasis. La base molecular de este acogimiento específico de tejido de las células tumorales se comenta más adelante.

En resumen, muchos rasgos de los tumores (fig. 6.12) suelen permitir la distinción entre las neoplasias benignas y malignas.

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS

- Los tumores benignos y malignos se pueden distinguir entre ellos por el grado de diferenciación, la velocidad de crecimiento, la capacidad de invasión local y la diseminación a distancia.
- Los tumores benignos se parecen al tejido de origen y son bien diferenciados; los tumores malignos son pobremente diferenciados o totalmente indiferenciados (anaplásicos).
- Los tumores benignos suelen crecer con lentitud, mientras que los tumores malignos, en general, crecen con mayor rapidez.
- Los tumores benignos son bien delimitados y tienen una cápsula, mientras que los tumores malignos están mal delimitados e infiltran los tejidos normales circundantes.
- Los tumores benignos quedan localizados en su lugar de origen, mientras que los malignos infiltran localmente y producen metástasis a distancia.

EPIDEMIOLOGÍA

El estudio de la aparición del cáncer en las poblaciones ha contribuido de forma notable a los conocimientos acerca de su origen. El concepto ahora claramente establecido de que el tabaquismo es causa del carcinoma de pulmón deriva principalmente de estudios epidemiológicos. Una comparación de la incidencia de cáncer de colon y los patrones dietéticos en el mundo occidental y África llevó a plantear que la grasa de la dieta y la fibra pueden ser factores importantes en el origen de este cáncer. Se puede obtener mucha información acerca de las causas del cáncer a partir de estudios epidemiológicos, que relacionan algunos factores ambientales, raciales (posiblemente hereditarios) y culturales con la aparición de neoplasias específicas. Algunas enfermedades asociadas a un aumento del riesgo de sufrir un cáncer también aportan información sobre la patogenia del cáncer. A continuación, se resume la incidencia global del cáncer para poder comprender la magnitud del problema del cáncer y se revisan los factores que se relacionan con el paciente y el ambiente modificando la tendencia a sufrir este proceso.

Incidencia del cáncer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 2012 habría unos 14,1 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial, que podrían causar unos 8,2 millones de muertes (unas 22.500 muertes diarias). Además, el aumento de tamaño de la población hace que para el año 2035 la OMS calcule que el número de casos de cáncer pueda aumentar hasta 24 millones, con 14,6 millones de muertes (teniendo en cuenta las cifras de mortalidad actuales). Es posible hacerse una idea de la probabilidad de sufrir una forma específica de cáncer a partir de los datos nacionales de incidencia y mortalidad. En EE. UU., se estimó que en el año 2016 habría unos 1,69 millones de nuevos casos de cáncer y 595.000 muertes por esta causa. La figura 6.13 resume los datos de incidencia de las formas más frecuentes de cáncer y los principales causantes de muerte.

Durante estas décadas, la mortalidad de muchas variantes de cáncer ha sufrido cambios. Desde 1995, la incidencia

booksmedicos.org

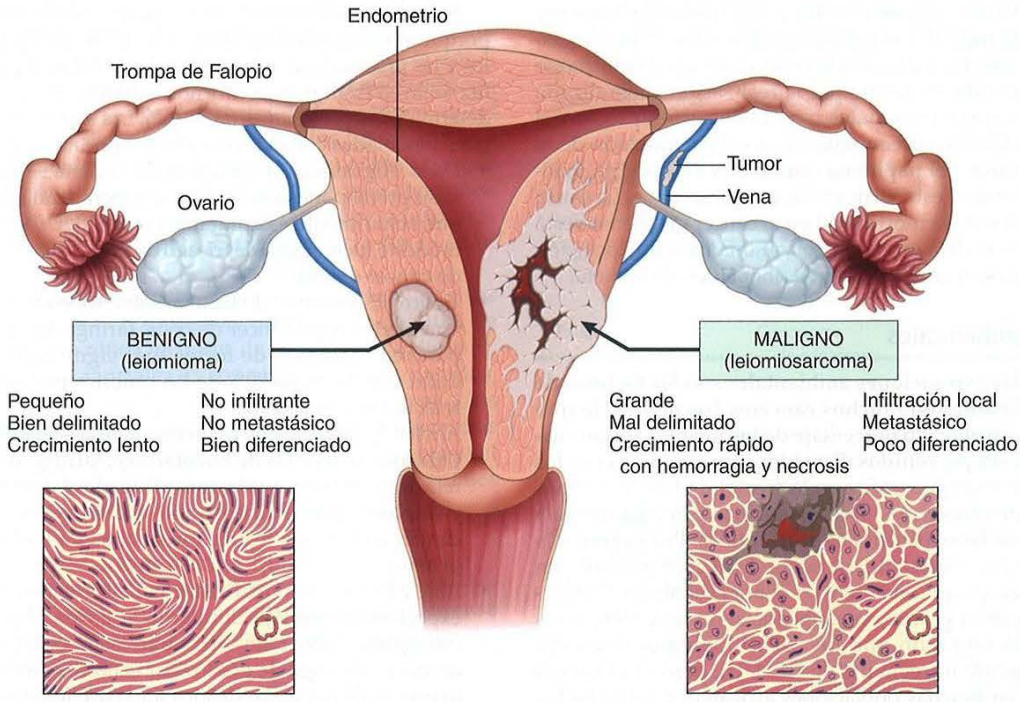


Figura 6.12 Comparación entre un tumor benigno del miometrio (leiomioma) y otro maligno del mismo origen (leiomiosarcoma).

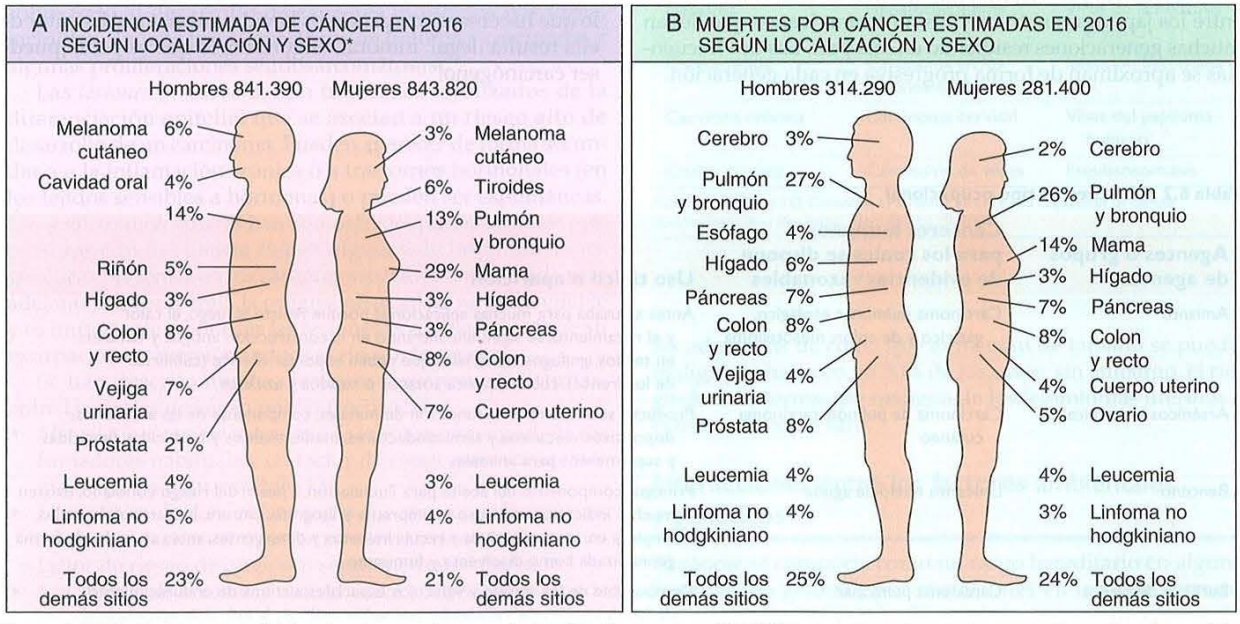


Figura 6.13 Incidencia y mortalidad estimadas por cáncer según localización y sexo en EE. UU. No se incluyen los carcinomas epidermoide y basocelular cutáneos ni los carcinomas *in situ*, salvo el vesical. *(Adaptado de* Cancer facts & figures 2016. *American Cancer Society. www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancerfacts-figures/cancer-facts-figures-2016.html.)*

de cáncer en los hombres y las mujeres norteamericanos se ha mantenido relativamente estable, aunque la mortalidad se ha reducido un 20% en los hombres y un 10% en las mujeres. Un 80% del descenso de la mortalidad en los hombres se debe a la menor mortalidad de los carcinomas de pulmón, próstata y colon, mientras que en las mujeres casi un 60% de esta reducción se explica por la mejora de la mortalidad del cáncer de mama y colorrectal. El menor consumo de tabaco explica la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón, mientras que la mejora en la detección y el tratamiento explican la reducción de la mortalidad de los cánceres colorrectales, mamarios en mujeres y de próstata.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En los últimos 50 años, se ha reducido de forma muy importante la mortalidad por cáncer de cuello uterino y gástrico en EE. UU. La reducción del cáncer de cuello uterino se puede explicar directamente por la realización generalizada de citologías cervicovaginales para la detección precoz del tumor y las lesiones precursoras. El uso generalizado de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH) podría prácticamente eliminar este virus en los próximos años. La causa de la reducción de la mortalidad en el cáncer gástrico no está clara, aunque podría relacionarse con una menor exposición a factores carcinógenos todavía desconocidos de la dieta.

Factores ambientales

Parece que las exposiciones ambientales son los factores de riesgo dominantes en muchos cánceres frecuentes, lo que sugiere que un elevado porcentaje de los mismos serían susceptibles de ser prevenidos. Esta idea viene apoyada por los datos de variación geográfica en la mortalidad de las formas específicas de cáncer, que parecen deberse principalmente a diferencias en las exposiciones ambientales. Por ejemplo, la mortalidad por cáncer de mama es 4-5 veces más alta en EE. UU. y Europa que en Japón, pero, por el contrario, la mortalidad por cáncer gástrico en ambos sexos es unas siete veces más elevada en Japón que EE. UU. El hepatocarcinoma es relativamente infrecuente en EE. UU., pero es el cáncer más mortal en muchas poblaciones africanas. Casi todas las evidencias indican que estas diferencias geográficas tienen un origen ambiental más que genético. Por ejemplo, los nisei (japoneses de segunda generación que viven en EE. UU.) tienen una mortalidad por determinadas formas de cáncer intermedia entre los japoneses nativos y los norteamericanos que llevan muchas generaciones residiendo en este país. Las dos frecuencias se aproximan de forma progresiva en cada generación.

No faltan factores ambientales que contribuyan al cáncer, porque abundan en el entorno, el lugar de trabajo, los alimentos y las prácticas personales. Pueden ser universales, como la luz solar, o limitarse a entornos urbanos (p. ej., amianto) o determinadas profesiones (tabla 6.2). Las exposiciones ambientales vinculadas con el cáncer más importantes incluyen:

- *Dieta.* Algunas características de la dieta se han considerado predisponentes. De forma generalizada, la obesidad, que actualmente es epidémica en EE. UU., se asocia a un modesto incremento del riesgo de desarrollar muchos tipos de cáncer distintos.
- *Tabaco.* El consumo de tabaco, sobre todo cigarrillos, se ha vinculado con el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga y, de forma más significativa, pulmón, dado que hasta un 90% de las muertes por este cáncer se relacionan con el tabaco.
- *Alcohol.* El alcoholismo es un factor de riesgo independiente para los carcinomas de bucofaringe, laringe, esófago y (en relación con la cirrosis hepática) hígado. Además, el alcohol y el tabaco aumentan de forma sinérgica el riesgo de sufrir cáncer en las vías respiratorias altas y el tubo digestivo proximal.
- *Antecedentes obstétricos.* Existen potentes evidencias de que la exposición acumulada durante toda la vida a la estimulación estrogénica, sobre todo sin contrarrestar por la progesterona, aumenta el riesgo de desarrollar cánceres de endometrio y mama, dado que ambos tejidos son sensibles a los estrógenos.
- *Agentes infecciosos.* Se estima que los agentes infecciosos provocan un 15% de los cánceres a nivel global.

En consecuencia, no tenemos escapatoria; parece que todo lo que hacemos para ganarnos la vida, subsistir o disfrutar de ella resulta ilegal, inmoral, engorda o, lo que es peor, ¡puede ser carcinógeno!

Tabla 6.2 Cánceres de tipo ocupacional

Agentes o grupos de agentes	Cánceres humanos para los cuales se dispone de evidencias razonables	Uso típico o aparición
Amianto	Carcinoma pulmonar, esofágico, gástrico y de colon; mesotelioma	Antes se usaba para muchas aplicaciones porque resiste al fuego, el calor y el rozamiento; se sigue encontrando en la construcción antigua y también en tejidos ignífugos, materiales que deben soportar el roce (cubiertas de los frenos), cubiertas para sótanos o tejados y azulejos
Arsénicos y arsenicales	Carcinoma de pulmón, carcinoma cutáneo	Producto secundario en la fundición de metales; componente de las aleaciones, dispositivos eléctricos y semiconductores, medicamentos y herbicidas, fungicidas y suplementos para animales
Benceno	Leucemia mieloide aguda	Principal componente del aceite para iluminación; a pesar del riesgo conocido, existen muchas indicaciones de uso en imprenta y litografía, pintura, industria del caucho, limpieza en seco, adhesivos y recubrimientos y detergentes; antes se usaba de forma generalizada como disolvente y fumigante
Berilio y derivados	Carcinoma pulmonar	Combustible de los misiles y vehículos espaciales; sistema de endurecimiento de las aleaciones de metales ligeros, sobre todo en la industria aeroespacial y los reactores nucleares
Cadmio y derivados	Carcinoma de próstata	Su uso incluye pigmentos amarillos y derivados del fósforo; aparece en soldadores; se emplea en las pilas y como aleación en los revestimientos y cubiertas de metal
Cromo, compuestos	Carcinoma de pulmón	Componente de las aleaciones metálicas, pinturas, pigmentos y conservantes
Níquel, compuestos	Carcinoma de pulmón y bucofaríngeo	Placas de níquel; componente de las aleaciones ferrosas, cerámica y pilas; producto derivado de la disolución del acero inoxidable
Radón y sus productos de desintegración	Carcinoma de pulmón	Procedente de la desintegración de minerales que contienen uranio; riesgo posible en las canteras y minas subterráneas
Vinilo, cloruro	Angiosarcoma hepático	Refrigerante; monómero de los polímeros de vinilo; adhesivo para plásticos; antes era un propulsor inerte para los aerosoles presurizados

Modificado de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and the workplace, CA *Cancer J Clin* 46:70–92, 1996, con autorización de Lippincott Williams & Wilkins.

booksmedicos.org

Edad y cáncer

En general, la frecuencia de cáncer aumenta con la edad. La mayor parte de las muertes por cáncer se producen entre los 55 y los 75 años; la mortalidad se reduce, igual que el porcentaje de población, superados los 75 años. El aumento de incidencia con la edad puede explicarse por la acumulación de mutaciones somáticas que conducen a la aparición de neoplasias malignas (comentado más adelante). La menor competencia inmunitaria con la edad también puede influir.

Aunque el cáncer afecta preferentemente a adultos ancianos, también es responsable de algo más del 10% de las muertes en los niños menores de 15 años (v. capítulo 7). Los cánceres más mortales en los niños son las leucemias, los tumores del sistema nervioso central, los linfomas y los sarcomas de partes blandas y óseos. Como se comenta más adelante, el estudio de varios tumores infantiles, como el retinoblastoma, ha aportado conocimientos fundamentales sobre la patogenia de la transformación maligna.

Trastornos predisponentes adquiridos

Entre los trastornos adquiridos que predisponen al cáncer se incluyen los que cursan con inflamación crónica, inmunodeficiencia o lesiones precursoras. Muchos trastornos inflamatorios crónicos generan una «tierra» fértil para el desarrollo de tumores malignos (tabla 6.3). Los tumores que aparecen sobre procesos inflamatorios crónicos suelen ser carcinomas, pero también pueden ser mesoteliomas y diversos tipos de linfoma. Por el contrario, la inmunodeficiencia predispone sobre todo al desarrollo de cánceres inducidos por virus, incluidos algunos tipos específicos de linfoma y carcinoma y algunas proliferaciones seudosarcomatosas.

Las *lesiones precursoras* son trastornos localizados de la diferenciación epitelial que se asocian a un riesgo alto de desarrollo de un carcinoma. Pueden aparecer de forma secundaria a la inflamación crónica o a trastornos hormonales (en los tejidos sensibles a hormonas) o pueden ser espontáneas. Los análisis moleculares han demostrado que las lesiones precursoras con frecuencia tienen algunas de las alteraciones genéticas presentes en los cánceres asociados (comentado más adelante). Sin embargo, la progresión a cáncer no es inevitable y es importante reconocer las lesiones precursoras porque su extirpación o reversión reduce el riesgo de cáncer.

Se han descrito muchas lesiones precursoras distintas, entre las cuales destacan por su frecuencia:

- *Metaplasia escamosa y displasia de la mucosa bronquial*, de los fumadores habituales, un factor de riesgo para el carcinoma de pulmón (v. capítulo 13).
- *Hiperplasia y displasia endometriales* que aparece en las mujeres con estimulación estrogénica no contrarrestada y que es un factor de riesgo de carcinoma endometrial (v. capítulo 19).
- *Leucoplasia de la cavidad oral, la vulva y el pene*, que puede progresar a carcinoma epidermoide (v. capítulos 15, 18 y 19).
- *Adenoma velloso de colon*, asociado a un alto riesgo de progresión a carcinoma colorrectal (v. capítulo 15).

En este contexto, se podría plantear también una pregunta: «¿Cuál es el riesgo de malignización de una neoplasia benigna?», o, dicho de otro modo: «¿Son los tumores benignos precánceres?». En general, la respuesta es negativa, pero existen excepciones y quizá es mejor decir que cada tipo de neoplasia benigna se asocia a un nivel de riesgo determinado, que va desde alto a casi inexistente. Como se comentó anteriormente, los adenomas de colon que aumentan de tamaño se pueden malignizar hasta en un 50% de los casos; sin embargo, el riesgo de transformación maligna de los leiomiomas uterinos es extremadamente raro.

Tabla 6.3 Procesos inflamatorios crónicos y cáncer

Cuadro patológico	Neoplasias asociadas	Agente etiológico
Asbestosis, silicosis	Mesotelioma, carcinoma de pulmón	Fibras de amianto, partículas de sílice
Enfermedad inflamatoria intestinal	Carcinoma colorrectal	
Liquen escleroso	Carcinoma epidermoide vulvar	
Pancreatitis	Carcinoma de páncreas	Alcoholismo, mutaciones en línea germinal (p. ej., gen del tripsinógeno)
Colecistitis crónica	Cáncer de vesícula biliar	Ácidos biliares, bacterias, cálculos vesiculares
Esofagitis por reflujo, esófago de Barrett	Carcinoma esofágico	Ácido gástrico
Síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto	Linfoma MALT	
Opisthorchis, colangitis	Colangiocarcinoma, carcinoma de colon	Duelas hepáticas *(Opisthorchis viverrini)*
Gastritis/úlceras	Adenocarcinoma gástrico, linfoma MALT	*Helicobacter pylori*
Hepatitis	Hepatocarcinoma	Virus de la hepatitis B y/o C
Osteomielitis	Carcinoma en los senos de drenaje	Infección bacteriana
Cervicitis crónica	Carcinoma cervical	Virus del papiloma humano
Cistitis crónica	Carcinoma de vejiga	Esquistosomiasis

Adaptado de Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 1:119, 2006.

Interacciones entre los factores ambientales y genéticos

El cáncer se comporta como un rasgo hereditario en algunas familias, en general, por mutaciones en la línea germinal que afectan a la función de un gen supresor de cáncer (los denominados «genes supresores de tumores», que se comentan más adelante). ¿Qué se puede decir sobre la influencia de la herencia en las neoplasias malignas esporádicas, que representan un 95% de los cánceres en EE. UU.?

Aunque las evidencias indican que los cánceres esporádicos se pueden atribuir en gran medida a factores ambientales o trastornos predisponentes adquiridos, la ausencia de antecedentes familiares no descarta un componente hereditario. En realidad, puede resultar difícil diferenciar las influencias hereditarias y genéticas porque con frecuencia estos factores interactúan. Estas interacciones pueden resultar especialmen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

te complejas cuando el desarrollo de un tumor se ve afectado por pequeñas contribuciones de múltiples genes. Además, los factores genéticos pueden modificar el riesgo de desarrollar los cánceres inducidos por el ambiente. Entre los ejemplos de esta vinculación destacan la variación hereditaria de las enzimas, como los componentes del sistema del citocromo P-450, que metabolizan los procarcinógenos a carcinógenos activos. Por el contrario, los factores ambientales pueden condicionar el riesgo de desarrollar un cáncer, incluso en pacientes que heredan «genes de cáncer» bien definidos. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de mama en mujeres que heredan una copia mutada de los genes supresores de tumores *BRCA1* o *BRCA2* (comentados más adelante) es casi el triple en las mujeres nacidas después de 1940 que antes, quizá por los cambios en las conducta reproductiva o el aumento de la obesidad en estos últimos tiempos.

RESUMEN

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

- La incidencia del cáncer varía con la edad, los factores geográficos y el sustrato genético. La variación geográfica de la incidencia de cáncer se debe sobre todo a diversas exposiciones ambientales. El cáncer puede producirse a cualquier edad, pero es más frecuente en ancianos.
- Entre los factores ambientales vinculados con la carcinogenia destacan los agentes infecciosos, el tabaco, el alcohol, la dieta, la obesidad, los antecedentes reproductivos y la exposición a carcinógenos.
- El riesgo de cáncer aumenta en algunos tejidos cuando aumenta la proliferación celular por inflamación crónica o estimulación hormonal.
- El revestimiento epitelial puede sufrir cambios morfológicos que impliquen un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer; estas lesiones se denominan *lesiones precursoras*.
- El riesgo de desarrollar un cáncer viene modificado por las interacciones entre la exposición ambiental y las variantes genéticas.

GENES EN EL CÁNCER

Se puede afirmar que la proliferación de bibliografía sobre la base molecular del cáncer ha superado el crecimiento del peor de los tumores malignos. Los investigadores y los alumnos pueden perderse en el creciente bosque de información. Sin embargo, cada vez está más claro que el cáncer es una enfermedad causada por mutaciones que alteran la función de un grupo finito de los aproximadamente 20.000 genes humanos existentes. Para simplificar la discusión, nos vamos a referir a estos genes como genes del cáncer. Se pueden definir estos genes como los que se afectan de forma recurrente por aberraciones genéticas en los cánceres, posiblemente porque contribuyen de forma directa al comportamiento maligno de las células neoplásicas. Las mutaciones causantes que originan los genes del cáncer pueden adquirirse por la acción de algunos agentes ambientales, como las sustancias químicas, la radiación o los virus, pueden aparecer de forma espontánea o pueden heredarse en la línea germinal. Si estas mutaciones controlan la carcinogenia, cabe predecir que cada célula de un tumor concreto debería compartir las mutaciones existentes en la célula original en el momento de su transformación. Esta idea se ha confirmado en todos los tumores que han sido analizados de forma sistemática mediante secuenciación genómica, lo que apoya con fuerza la hipótesis de que el cáncer es en origen una enfermedad genética.

Los genes del cáncer son varios cientos y se siguen descubriendo algunos nuevos. Estos genes no solo son numerosos, sino que también se llaman con acrónimos impronunciables, difíciles de recordar incluso para el aficionado. Una forma de tratar de simplificar esta complejidad es considerar que los genes del cáncer se pueden clasificar dentro de una de cuatro clases funcionales principales:

- Los *oncogenes* son genes que inducen un fenotipo transformado cuando se expresan por las células fomentando un aumento del crecimiento celular. Un descubrimiento fundamental en el cáncer fue que los oncogenes son versiones mutadas o sobreexpresadas de los genes celulares normales, que se llaman *protooncogenes*. La mayor parte de los oncogenes codifican factores de transcripción, que son factores que participan en las vías de transmisión de señales que estimulan el crecimiento o que fomentan la supervivencia celular. Se consideran genes dominantes porque una mutación que afecta a un solo alelo es suficiente para ocasionar un efecto prooncógeno.
- Los *genes supresores de tumores* son los que impiden en condiciones normales el crecimiento incontrolado, y la mutación o pérdida de los mismos en una célula permite que aparezca el fenotipo transformado. Con frecuencia, es preciso que los dos alelos normales de los genes supresores de tumores se dañen para que la célula se transforme. Los genes supresores de tumores se pueden clasificar en dos grupos generales, «*directores*», que se comportan como importantes frenos para la proliferación celular, y «*guardianes*», que son responsables de la percepción del daño genómico. Algunos genes guardianes inician y orquestan una compleja «respuesta de control de las lesiones», que causa el cese de la proliferación o, cuando la lesión es demasiado grave como para ser reparada, la inducción de la apoptosis.
- Los *genes que regulan la apoptosis* fomentan principalmente la supervivencia de las células en lugar de estimular la proliferación *per se*. Es fácil de comprender que los genes de esta clase que protegen frente a la apoptosis con frecuencia están sobreexpresados en las células cancerosas, mientras que los genes que fomentan la apoptosis suelen estar infraexpresados o inactivados funcionalmente por mutaciones.
- A esta lista se pueden añadir actualmente los *genes que regulan las interacciones entre las células tumorales y las células del huésped*, dado que estos genes tienen con frecuencia mutaciones o alteraciones funcionales en algunos cánceres. Especial importancia tienen los genes que fomentan o inhiben el reconocimiento de las células tumorales por el sistema inmunitario del huésped.

En la mayor parte de los casos, las mutaciones que originan los genes del cáncer se adquieren durante la vida y se limitan a las células cancerosas. Sin embargo, las mutaciones causantes se heredan a veces por línea germinal y por eso aparecen en todas las células del cuerpo, lo que hace que el individuo afectado tenga un alto riesgo de desarrollar un cáncer. En las familias en las que estas mutaciones en la línea germinal se pasan de una generación a otra, el cáncer se comporta como un rasgo hereditario (tabla 6.4). Abordaremos los síndromes de cáncer familiar y los genes y tumores asociados más importantes en este mismo capítulo.

A continuación se analizan las diversas lesiones genéticas que subyacen a la alteración en la expresión y la función de los genes del cáncer.

booksmedicos.org

Tabla 6.4 Predisposición hereditaria al cáncer

Predisposición hereditaria	Genes
Síndromes de cáncer autosómicos dominantes	
Retinoblastoma	*RB*
Síndrome de Li-Fraumeni (diversos tumores)	*TP53*
Melanoma	*CDKN2A*
Poliposis adenomatosa familiar/ cáncer de colon	*APC*
Neurofibromatosis 1 y 2	*NF1, NF2*
Tumores de mama y ovario	*BRCA1, BRCA2*
Neoplasia endocrina múltiple 1 y 2	*MEN1, RET*
Carcinoma de colon hereditario no poliposo	*MSH2, MLH1, MSH6*
Síndrome del carcinoma basocelular nevoide	*PTCH1*
Síndromes autosómicos recesivos con defectos en la reparación del ADN	
Xerodermia pigmentaria	Diversos genes implicados en la reparación mediante escisión de nucleótidos
Ataxia telangiectasia	*ATM*
Síndrome de Bloom	*BLM*
Anemia de Fanconi	Diversos genes implicados en la reparación de enlaces cruzados del ADN

LESIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER

Los cambios genéticos presentes en los cánceres van desde mutaciones puntuales que afectan a un nucleótido único a alteraciones de suficiente tamaño como para provocar cambios macroscópicos en la estructura de los cromosomas. En algunas neoplasias, las alteraciones genéticas no son aleatorias y son muy características. Se han identificado alteraciones cromosómicas específicas en la mayor parte de las leucemias y los linfomas y en un número cada vez mayor de tumores no hematopoyéticos, mientras que otros tumores se caracterizan por mutaciones puntuales concretas. Se cree que todos los cambios genéticos recurrentes alteran la actividad de uno o más genes del cáncer de forma que las células afectadas adquieren una ventaja selectiva, posiblemente porque contribuyen a una o más de las características del cáncer.

Mutaciones conductoras y pasajeras

En las siguientes secciones, se revisan de forma breve los tipos de mutaciones que se suelen encontrar en los cánceres. Sin embargo, antes de hacerlo, se debe abordar el importante concepto de las mutaciones conductoras y pasajeras. **Las mutaciones conductoras son aquellas que alteran la función de los genes del cáncer y, de este modo, contribuyen directamente al desarrollo o progresión de un cáncer determinado.** En general, son adquiridas, aunque en algunas ocasiones son hereditarias, como se ha comentado antes. Por el contrario, las mutaciones pasajeras son mutaciones adquiridas que son neutrales en términos de mantenimiento y no influyen sobre el comportamiento celular; se limitan a aprovechar el viaje. Dado que se producen de forma aleatoria, las mutaciones pasajeras se dispersan por todo el genoma, mientras que las mutaciones conductoras se acumulan a nivel de los genes del cáncer. Actualmente se aprecia que sobre todo en los cánceres causados por la exposición a carcinógenos, como el melanoma y el cáncer de pulmón asociado al tabaco, el número de mutaciones pasajeras supera con mucho al de mutaciones conductoras.

A pesar de su naturaleza aparentemente inocua, las mutaciones pasajeras son importantes por varios motivos:

- *En los cánceres asociados a carcinógenos, el análisis de mutaciones ha aportado evidencia definitiva de que la mayor parte del daño genómico es causada de forma directa por el carcinógeno en cuestión.* Por ejemplo, antes de secuenciar el genoma del melanoma se discutía la implicación causal de la exposición solar en este tipo de cáncer. Ya no se puede discutir, dado que la mayor parte de estas lesiones presentan miles de mutaciones del tipo vinculado específicamente con el daño por luz ultravioleta.
- *Un segundo efecto más negativo de las mutaciones pasajeras es que crean variantes genéticas que, aunque inicialmente son neutrales, pueden dotar a las células tumorales de una ventaja selectiva ante el tratamiento.* Esta evidencia procede del análisis de secuencias del ADN de los tumores en el momento en que recaen tras el tratamiento farmacológico. En muchos casos, se encuentran mutaciones que provocan directamente la resistencia al fármaco en la mayor parte de las células tumorales. En general, es posible encontrar las mismas resistencias antes del tratamiento, pero en un porcentaje muy pequeño de las células. Parece que en algunos casos la presión selectiva del tratamiento «convierte» una mutación pasajera neutral en otra conductora con beneficio del tumor y perjuicio del paciente.

Mutaciones puntuales

Las mutaciones puntuales pueden activar o inactivar los productos proteicos de los genes afectados en función de su posición y consecuencia exactas. Las mutaciones puntuales que convierten un protooncogén en oncogén ocasionan una ganancia de función porque alteran los residuos de aminoácidos en un dominio que normalmente mantiene bajo control la actividad de la proteína. Un ejemplo clave son las mutaciones puntuales que convierten al gen *RAS* en un gen del cáncer, uno de los acontecimientos más habituales en el cáncer humano. Por el contrario, las mutaciones puntuales (y las aberraciones más grandes, como inserciones y deleciones) de los genes supresores de tumores reducen o incapacitan la función de la proteína codificada. El gen supresor de tumores que se suele afectar por las mutaciones puntuales es *TP53*, que es el prototipo de gen supresor de tumores de tipo «guardián» (v. más adelante).

Reordenamientos genéticos

Los reordenamientos de genes pueden deberse a translocaciones o inversiones cromosómicas. Las translocaciones e inversiones de cromosomas específicas se asocian de forma intensa a determinados tumores malignos, en concreto, a neoplasias de origen hematopoyético u otros tipos de células mesenquimatosas. Estos reordenamientos pueden activar los protooncogenes por dos mecanismos:

- **Algunos reordenamientos génicos provocan la sobreexpresión de protooncogenes porque eliminan sus elementos reguladores normales y los ponen bajo el control de un promotor o inductor inadecuado y muy activo.** Dos tipos distintos de linfoma B ilustran este mecanismo. En más del 90% de los casos de *linfoma de Burkitt* las células tienen una translocación, en general, entre los cromosomas 8 y 14, que causa la sobreexpresión del gen *MYC* en el cromosoma 8 por la yuxtaposición de los elementos reguladores del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14 (fig. 6.14). En el *linfoma folicular*, una translocación recíproca entre los cromoso-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

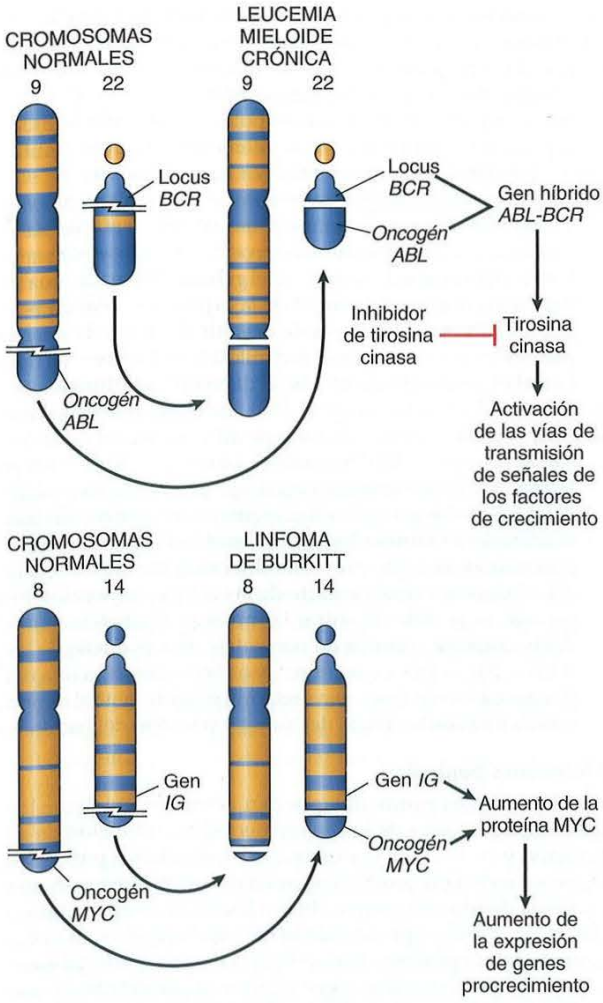


Figura 6.14 Translocaciones cromosómicas y oncogenes asociados en la leucemia mieloide crónica y el linfoma de Burkitt.

mas 14 y 18 determina la sobreexpresión del gen antiapoptósico, *BCL2*, en el cromosoma 18, que también viene dirigida por los elementos reguladores del gen de la inmunoglobulina.

- **Otros reordenamientos de genes oncógenos producen genes de fusión que codifican proteínas quiméricas nuevas.** El más notable es el cromosoma Philadelphia (Ph) en la leucemia mieloide crónica, que es una translocación recíproca equilibrada entre los cromosomas 9 y 22 (v. fig. 6.14). En consecuencia, el cromosoma 22 derivado (llamado cromosoma Philadelphia) parece más pequeño de lo normal. Este cambio citogenético se encuentra en más del 90% de los casos de leucemia mieloide crónica y determina la fusión de parte del gen *BCR* en el cromosoma 22 con el gen *ABL* en el cromosoma 9. Los pocos casos de esta enfermedad negativos para el cromosoma Philadelphia tienen un gen de fusión *BCR-ABL* críptico (silente a nivel citogenético), cuya presencia es el *sine qua non* de esta enfermedad. Como se comenta más adelante, el gen de fusión *BCR-ABL* codifica una tirosina cinasa nueva con una potente actividad transformante.

Los tumores linfoides se suelen asociar a reordenamientos repetidos de los genes. Esta relación existe porque los linfocitos normales expresan enzimas especiales que de forma intencionada generan roturas en el ADN durante el proceso de recombinación de los genes de las inmunoglobulinas o el receptor del linfocito T. La reparación de estas roturas del ADN tiene tendencia a sufrir errores y los fallos que se producen se traducen en reordenamientos génicos con activación de protooncogenes. Otros dos tipos de tumores mesenquimatosos, las neoplasias mieloides (leucemia mieloide aguda y trastornos mieloproliferativos) y los sarcomas, también albergan con frecuencia reordenamientos de genes. A diferencia de lo que sucede en las neoplasias linfoides, se desconoce la causa de las roturas de ADN que explican los reordenamientos de genes en las neoplasias mieloides y los sarcomas. En general, los reordenamientos presentes en estos casos crean genes de fusión que codifican tirosina cinasas hiperactivas (parecidas a BCR-ABL) o factores de transcripción oncógenos nuevos. Un ejemplo bien caracterizado de esta última situación es la translocación (11;22)(q24;q12) en el sarcoma de Ewing, que crea un gen de fusión que codifica una oncoproteína quimérica constituida por porciones de dos factores de transcripción distintos llamados EWS y FLI1.

La identificación de los reordenamientos de genes patógenos en los carcinomas lleva cierto retraso porque las translocaciones e inversiones evidentes en el cariotipo (que indican la localización de los oncogenes importantes) son poco frecuentes en este tipo de tumores. Sin embargo, los avances en la secuenciación del ADN han identificado reordenamientos crípticos recurrentes de genes patógenos en los carcinomas también. Igual que sucede en el caso de los tumores malignos hematológicos y los sarcomas, los reordenamientos de genes en los tumores sólidos pueden contribuir a la carcinogenia porque aumentan la expresión de un oncogén o generan un gen de fusión nuevo. En otros capítulos, se comentan ejemplos en relación con tumores específicos. Igual que sucede con el gen de fusión BCR-ABL, algunos de estos genes de fusión en tumores sólidos pueden ser también dianas para fármacos (p. ej., EML-ALK en el cáncer de pulmón; v. capítulo 13).

Deleciones

Las deleciones son otra alteración prevalente en las células tumorales. La deleción de regiones específicas de los cromosomas puede traducirse en la pérdida de genes supresores de tumores concretos. Para que los genes supresores contribuyan a la carcinogenia, en general, es necesaria la inactivación de los dos alelos. Un mecanismo frecuente es una mutación puntual inactivadora de un alelo, seguida de la deleción del otro alelo no mutado. Como se comenta más adelante, las deleciones que afectan a 13q14, que es el lugar donde se localiza el gen *RB*, se asocian a retinoblastoma, y la deleción de 17p causa la pérdida de *TP53*, que parece ser el gen supresor de tumores más importante.

Amplificaciones génicas

Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes mediante amplificación génica con la consiguiente sobreexpresión e hiperactividad de proteínas normales. Estas amplificaciones pueden producir varias copias del gen, un cambio en el número de copias que se detecta con facilidad mediante hibridación molecular con las sondas de ADN adecuadas. En algunos casos, los genes amplificados producen cambios cromosómicos que se pueden identificar con el microscopio. Se describen dos patrones mutuamente excluyentes: múltiples estructuras pequeñas extracromosómicas, que se llaman *dobles diminutos*, y las *regiones de tinción homogénea*. Estas últimas son fruto de la inserción de los genes amplificados en una localización nueva del cromosoma, que puede estar alejada de la localización normal de los genes involucrados; dado

booksmedicos.org

que las regiones que albergan genes amplificados no tienen un patrón de bandas normal, aparecen homogéneas en el cariotipo de bandas G. Dos ejemplos importantes a nivel clínico de amplificación son las que afectan al gen *NMYC* en el neuroblastoma y el gen *HER2* en el cáncer de mama. *NMYC* está amplificado en un 25-30% de los neuroblastomas y la amplificación se asocia a mal pronóstico (fig. 6.15). La amplificación de *HER2* (llamado también *ERBB2*) se produce aproximadamente en un 20% de los cánceres de mama y el tratamiento con anticuerpos dirigidos de forma selectiva frente al receptor que codifica este gen ha resultado eficaz en este subgrupo de tumores.

Aneuploidía

Aneuploidía se define como el número de cromosomas que no es múltiplo del estado haploide; en las personas, se corresponde con un número de cromosomas que no es múltiplo de 23. La aneuploidía es bastante frecuente en los cánceres, sobre todo en los carcinomas, y hace más de 100 años que se propuso como causa de la carcinogenia. La aneuploidía aparece con frecuencia por errores en el punto de control de las mitosis, el principal mecanismo de control del ciclo celular que sirve para prevenir los errores en la segregación cromosómica. El punto de control de las mitosis evita la aneuploidía porque inhibe la transición irreversible a anafase hasta que todos los cromosomas replicados hayan establecido vinculación productiva con los microtúbulos del huso. La ausencia completa de control de la mitosis causa la rápida muerte celular como consecuencia de alteraciones en la segregación de los cromosomas.

Ha resultado difícil generar datos mecanicistas que establezcan que la aneuploidía es la causa de la carcinogenia en lugar de su consecuencia. Sin embargo, el abordaje estadístico posibilitado mediante un análisis detallado de las células tumorales sugiere (como cabría esperar) que la aneuploidía tiende a aumentar el número de copias de los oncogenes clave y reducir el número de copias de los supresores tumorales potentes. Por ejemplo, el cromosoma 8, que casi nunca se pierde y suele estar presente en una mayor cantidad en las células tumorales, alberga al oncogén *MYC*. Por el contrario, segmentos del cromosoma 17, lugar donde se encuentra *TP53*, se suelen perder y es raro que se produzca ganancia en los mismos. Por tanto, el desarrollo y la progresión de los tumores pueden venir condicionados por cambios en el número de cromosomas que aumentan la dosis de oncogenes, al tiempo que limitan la actividad de los genes supresores.

Micro-ARN y cáncer

Como se comenta en el capítulo 1, los micro-ARN (miARN) son ARN monocatenarios no codificantes de unos 22 nucleótidos de longitud, que actúan como reguladores negativos de los genes. Inhiben la expresión de los genes tras la transcripción porque reprimen la traducción y, en algunos casos, por rotura del ARN mensajero (mARN). Dadas las importantes funciones en el control del crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular, no resulta sorprendente que las evidencias que se están acumulando indiquen que los miARN puedan contribuir también a la carcinogenia. En concreto, cuando la diana de un miARN determinado es un gen supresor de tumores, la hiperactividad de este miARN podría reducir la proteína supresora de tumores. Estos miARN se denominan a veces *oncomiR*. Por el contrario, cuando un miARN inhibe la traducción de un oncogén, la reducción en la cantidad o la funcionalidad del mismo causará una producción excesiva del producto oncógeno. Estas relaciones han sido ya establecidas mediante el estudio del perfil de miARN en varios tumores humanos. Por ejemplo, la regulación a la baja o la deleción de

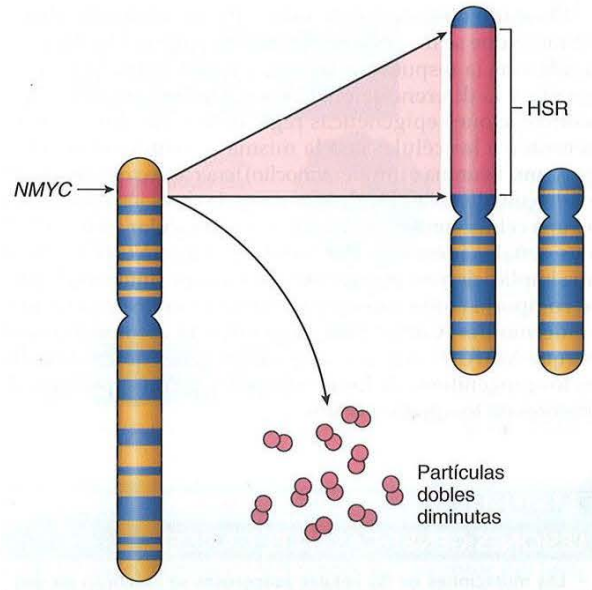


Figura 6.15 Amplificación del gen *NMYC* en el neuroblastoma humano. El gen *NMYC*, que está normalmente presente en el cromosoma 2p, se amplifica y aparece como partículas cromosómicas adicionales dobles y diminutas o como una región de tinción homogénea integrada en el cromosoma (HSR). La integración afecta a otros autosomas, como 4, 9 o 13. *(Modificado de Brodeur GM, Seeger RC, Sather H, et al: Clinical implications of oncogene activation in human neuroblastomas. Cancer 58:541, 1986. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc, una filial de John Wiley & Sons, Inc.)*

algunos miARN en leucemias y linfomas determina un aumento de expresión de *BCL2*, un gen antiapoptósico. Por tanto, una regulación negativa de *BCL2* causa que algunos miARN se comporten como genes supresores de tumores. Se ha detectado también la desregulación de otros miARN que controlan la expresión de los oncogenes *RAS* y *MYC* en algunos tumores pulmonares y algunas leucemias de linfocitos B, respectivamente.

Modificaciones epigenéticas y cáncer

Probablemente recuerde que en el capítulo 1 se comentó que epigenética alude a los cambios reversibles y heredables de la expresión de los genes que aparecen sin una mutación. Estos cambios implican modificaciones tras la traducción en las histonas y la metilación del ADN, factores ambos que influyen sobre la expresión génica. En las células diferenciadas normales no se expresa la mayor parte del genoma. Estas regiones del genoma se silencian por metilación del ADN y modificación de las histonas. Por otro lado, las células cancerosas se caracterizan por una hipometilación global del ADN e hipermetilación selectiva localizada en el promotor. De hecho, durante estos últimos años se ha hecho evidente que los genes supresores de tumores se silencian en algunas ocasiones mediante hipermetilación de las secuencias promotoras, más que por mutaciones. Además, se ha demostrado que la hipometilación generalizada por el genoma produce inestabilidad cromosómica y puede inducir tumores en ratones. Por tanto, los cambios epigenéticos pueden influir sobre la carcinogenia por muchos mecanismos. Para terminar, la secuenciación profunda de los genomas del cáncer ha permitido identificar mutaciones en genes que regulan modificaciones epigenéticas en muchos cánceres. Por tanto, los cambios genéticos en los cánceres pueden seleccionarse porque producen alteraciones del «epigenoma», que favorecen el crecimiento y la supervivencia del cáncer.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El estado epigenético de unos tipos celulares concretos, un rasgo que se describe en el contexto epigenético, también condiciona la respuesta a las señales que controlan el crecimiento y la diferenciación. Como ya se ha comentado, las modificaciones epigenéticas regulan la expresión génica y permiten a las células con la misma constitución genética (p. ej., una neurona o un queratinocito) tener aspectos y funciones totalmente distintas. En algunos casos, la situación epigenética de una célula condiciona de forma espectacular su respuesta ante señales idénticas. Por ejemplo, el gen *NOTCH1* tiene una implicación oncógena en la leucemia de linfocitos T, pero se comporta como supresor de tumores en los carcinomas epidermoides. Como cabría esperar, esta dicotomía existe porque *NOTCH1* activado activa unos genes procrecimiento en los progenitores de los linfocitos T y genes supresores de tumores en los queratinocitos.

RESUMEN

LESIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER

- Las mutaciones en las células cancerosas se clasifican en dos grandes clases: mutaciones conductoras (patógenas) y pasajeras (neutras).
- Las mutaciones pasajeras se pueden convertir en conductoras cuando se modifica la presión selectiva sobre el tumor, como sucede durante el tratamiento con un fármaco eficaz.
- Las células tumorales pueden adquirir mutaciones conductoras por varios medios, entre los que se incluyen mutaciones puntuales y alteraciones cromosómicas no aleatorias, que contribuyen a la malignidad; estas incluyen reordenamientos, deleciones y amplificaciones de genes.
- Los reordenamientos de genes (que se suelen deber a translocaciones, pero a veces se deben a inversiones u otros fenómenos más complejos) contribuyen a la carcinogenia por sobreexpresión de oncogenes o aparición de proteínas de fusión novedosas con alteración en la capacidad de transmisión de señales.
- Las deleciones suelen afectar a genes supresores de tumores, mientras que la amplificación génica aumenta la expresión de los oncogenes.
- La sobreexpresión de los miARN puede contribuir a la carcinogenia porque reduce la expresión de supresores de tumores, mientras que la deleción o la pérdida de expresión de los mismos provoca una sobreexpresión de los protooncogenes.
- Los genes supresores de tumores y reparadores del ADN también pueden silenciarse mediante cambios epigenéticos, que son cambios reversibles y hereditarios en la expresión génica no debidos a una mutación, sino a la metilación del promotor.

CARCINOGENIA: UN PROCESO ESCALONADO

Por suerte, en la mayor parte de los casos (si no en todos) no es suficiente con una mutación única para transformar una célula normal en cancerosa. La carcinogenia es un proceso multiescalonado que se debe a la acumulación de múltiples alteraciones genéticas que originan de forma conjunta el fenotipo transformado y todas las características asociadas al mismo y que se comentan más adelante. Como ya se ha dicho, la existencia de mutaciones conductoras en algunas lesiones precursoras no neoplásicas indica que se necesitan mutaciones adicionales para que se produzca un cáncer clínico, de forma que apoya este modelo.

Es importante recordar que los cánceres sufren una evolución darwiniana y siguen evolucionando después de su inicio a partir de una sola célula fundadora (fig. 6.16). Está bien establecido que los cánceres se van haciendo cada vez más agresivos y adquiriendo un potencial maligno mayor durante la evolución, fenómeno que se denomina *progresión tumoral*. A nivel molecular, la progresión tumoral posiblemente se deba a mutaciones que se acumulan de forma independiente en células distintas. Algunas de estas pueden ser mortales, pero otras pueden influir sobre la función de los genes del cáncer, de forma que permiten a las células adaptarse mejor para crecer, sobrevivir, infiltrar, metastatizar o escaparse de la respuesta inmunitaria. Dada esta ventaja selectiva, algunos subclones que adquieren estas mutaciones pueden pasar a dominar en una zona del tumor, bien en el primario, o en las metástasis. **Como consecuencia de un fenómeno de mutación y selección darwiniana continua, aunque las células malignas son monoclonales en origen, acaban siendo heterogéneas a nivel genético cuando debutan clínicamente.** En los tumores avanzados que tienen inestabilidad genética, el grado de heterogeneidad genética puede ser enorme.

La evolución genética marcada por la selección darwiniana puede explicar las dos propiedades más negativas de los cánceres: su tendencia a hacerse más agresivos con el tiempo y a responder peor al tratamiento. Por tanto, la heterogeneidad genética tiene implicaciones no solo en la progresión del cáncer, sino también en la respuesta al tratamiento. La experiencia demuestra que, cuando los tumores recidivan tras la quimioterapia, la recidiva suele ser casi siempre resistente al régimen farmacológico original si se vuelve a administrar. Los datos experimentales indican que esta resistencia adquirida es fruto del crecimiento predominante de subclones que han adquirido por azar mutaciones (o alteraciones epigenéticas) que les confieren resistencia a los fármacos.

CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER

Esta introducción sirve como base para el análisis más detallado de la patogenia molecular del cáncer. Como se comentó anteriormente, los genes del cáncer superan como mínimo la centena. Aunque es tradicional describir las funciones de los genes de cáncer de uno en uno, el gran número de genes mutados que se han identificado en la secuenciación de los genomas del cáncer ha modificado el escenario y ha confirmado la limitación que supone tratar de comprender las propiedades fundamentales del cáncer gen a gen. Una forma mucho más sencilla y conceptualmente satisfactoria de plantearse la biología del cáncer es considerar las propiedades fenotípicas y biológicas de las células cancerosas. Parece que **todos los cánceres muestran ocho cambios fundamentales en la fisiología celular, que se consideran las características del cáncer.** Estos cambios se ilustran en la figura 6.17 e incluyen:

- *Autosuficiencia en las señales de crecimiento.*
- *Insensibilidad a las señales inhibidoras del crecimiento.*
- *Alteraciones del metabolismo celular.*
- *Evasión de la apoptosis.*
- *Potencial de replicación ilimitado (inmortalidad).*
- *Angiogenia mantenida.*
- *Infiltración y metástasis.*
- *Escape de la vigilancia inmunitaria.*

La adquisición de las alteraciones genéticas y epigenéticas que le dotan de estas características puede acelerarse por la

booksmedicos.org

Figura 6.16 Desarrollo de cáncer mediante la acumulación escalonada de mutaciones conductoras complementarias. El orden en el que se producen las distintas mutaciones conductoras es desconocido en general y puede variar de un tumor a otro.

inflamación promotora del cáncer y por la *inestabilidad genómica*, que se consideran características capacitadoras porque fomentan la transformación celular y la consiguiente progresión tumoral.

Las mutaciones en los genes que regulan algunos o todos estos rasgos celulares aparecen en todos los cánceres; por eso, estos rasgos serán base en el siguiente apartado sobre el origen molecular del cáncer. Es importante recordar que por convenio los símbolos de los genes se escriben en cursiva, pero los productor proteicos no (es decir, se habla de gen *RB* y de proteína RB, *TP53* y p53 o *MYC* y MYC).

Autosuficiencia en las señales de crecimiento

La autosuficiencia en el crecimiento que caracteriza a las células cancerosas se suele deber a mutaciones con ganancia de función que convierten los protooncogenes en oncogenes. Los oncogenes codifican unas proteínas llamadas *oncoproteínas*, que fomentan el crecimiento celular, incluso en ausencia de señales promotoras del mismo. Para entender cómo regulan los oncogenes el crecimiento inadecuado de las células, es útil revisar de forma breve la secuencia de acontecimientos que caracteriza la proliferación celular normal (presentada en el capítulo 1). En condiciones fisiológicas, es posible dividir los pasos de la proliferación celular en:

Figura 6.17 Ocho características del cáncer y dos factores capacitadores (inestabilidad genómica e inflamación potenciadora del tumor). La mayor parte de las células adquieren estas propiedades durante su desarrollo, típicamente por mutaciones en los genes críticos. *(Tomado de Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation.* Cell *144:646, 2011.)*

1. Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana celular.
2. Activación transitoria y limitada del receptor del factor de crecimiento, que a su vez activa varias proteínas transductoras de señal en la cara interna de la membrana plasmática.
3. Transmisión de la señal transducida a través del citosol hacia el núcleo por segundos mensajeros o mediante una cascada de moléculas transductoras de señal.
4. Inducción y activación de los factores reguladores nucleares que inician y regulan la transcripción del ADN y la síntesis de otros componentes celulares que se necesitan para la división celular, como orgánulos, componentes de la membrana y ribosomas.
5. Entrada y progresión de la célula por el ciclo celular, que culmina en la división celular.

Los mecanismos que dotan a las células cancerosas de la capacidad de proliferar se pueden agrupar en función del papel que juegan dentro de la cascada de transducción de señales inducida por el factor de crecimiento y la regulación del ciclo celular. De hecho, cada uno de los pasos que se mencionan puede estar alterado en las células cancerosas.

Factores de crecimiento

Los cánceres pueden secretar sus propios factores de crecimiento o inducir la producción de factores de crecimiento en las células estromales del microambiente tumoral. La mayor parte de los factores de crecimiento solubles son elaborados por un tipo celular y actúan sobre las células vecinas estimulando su proliferación (acción paracrina). Normalmente, las células que producen el factor de crecimiento no expresan su receptor asociado, lo que evita la formación de circuitos de retroalimentación positiva en la misma célula. Las células cancerosas pueden romper esta «regla» de muchas formas.

- Algunas células cancerosas adquieren autosuficiencia de crecimiento porque pueden elaborar los mismos factores de crecimiento a los que responden. Por ejemplo, muchos glioblastomas secretan el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y expresan el receptor para PDGF y muchos sarcomas elaboran el factor de crecimiento transformador α (TGF-α) y su receptor. Este tipo de asas autocrinas son bastante frecuentes en muchos tipos de cáncer.
- Otro mecanismo que permite a las células cancerosas adquirir autosuficiencia de crecimiento es mediante la interacción con el estroma. En algunos casos, las células tumorales emiten señales que activan las células normales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del estroma de soporte, que a su vez elabora factores de crecimiento que fomentan el crecimiento del tumor.

Receptores de los factores de crecimiento

El siguiente grupo en la secuencia de la transducción de señales son los receptores de los factores de crecimiento. Algunos receptores tienen actividad tirosina cinasa intrínseca que se activa por la unión de los factores de crecimiento, mientras que otros transmiten señales mediante la estimulación de la actividad de las proteínas distales. **Muchos de los múltiples receptores del factor de crecimiento se comportan como oncoproteínas cuando se mutan o sobreexpresan.** Los ejemplos mejor demostrados de sobreexpresión corresponden a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF). ERBB1, el receptor de EGF, está sobreexpresado en un 80% de los carcinomas epidermoides de pulmón, un 50% de los glioblastomas o más y un 80-100% de los tumores epiteliales de cabeza y cuello. Como ya se ha comentado, el gen que codifica un receptor relacionado, *HER2 (ERBB2)*, está amplificado aproximadamente en un 20% de los cánceres de mama y en un porcentaje menor de adenocarcinomas de pulmón, ovario, estómago y salivales. Estos tumores son extremadamente sensibles a los efectos mitógenos de una pequeña cantidad de los factores de crecimiento. La importancia de *HER2* en la patogenia del cáncer de mama se pone de manifiesto de forma clara por el beneficio clínico que se obtiene mediante el bloqueo del dominio extracelular de este receptor con anticuerpos anti-HER2, un elegante ejemplo de la «investigación aplicada en clínica». En otros casos, la actividad de la tirosina cinasa se estimula por mutaciones puntuales o pequeñas inserciones que producen cambios sutiles, aunque con notable repercusión funcional, en la estructura de las proteínas o reordenamientos genéticos que crean genes de fusión que codifican receptores quiméricos. En cada uno de estos casos, los receptores mutados están activos de forma constitutiva y transmiten señales mitógenas a las células, incluso en ausencia de factores de crecimiento. Estos tipos de mutaciones son más frecuentes en las leucemias, los linfomas y algunas formas de sarcoma.

Proteínas transductoras de señales distales

Las células cancerosas suelen adquirir autonomía de crecimiento como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican los componentes de las vías de transmisión de señales distales a los receptores de factores de crecimiento. Las proteínas transmisoras de señales que acoplan los receptores de factores de crecimiento con sus dianas nucleares se activan por la unión del ligando a los receptores de los factores de crecimiento. Las señales se transmiten al núcleo mediante varias moléculas de transducción de señales. Dos importantes oncoproteínas dentro del grupo de las moléculas transmisoras de señales son RAS y ABL, que se comentan de forma breve a continuación.

RAS

***RAS* es el oncogén mutado con más frecuencia en los tumores humanos.** Aproximadamente un 30% de todos los tumores humanos contienen genes *RAS* mutados y la frecuencia es incluso superior en algunos cánceres específicos (p. ej., el adenocarcinoma de páncreas). RAS es miembro de una familia de proteínas G pequeñas que se ligan a nucleótidos de guanosina (trifosfato de guanosina [GTP] y difosfato de guanosina [GDP]). La transmisión de señales a través de RAS implica los siguientes pasos secuenciales:

- *Normalmente, RAS oscila entre un estado excitado de transmisión de señales y otro quiescente.* RAS está inactivo cuando se une al GDP; la estimulación de las células por factores de crecimiento como EGF y PDGF produce el intercambio de GDP por GTP y los cambios de conformación que esto produce activan RAS (fig. 6.18). Este estado excitado durante el cual se emiten señales dura poco, porque la actividad guanosina trifosfatasa (GTPasa) intrínseca de RAS hidroliza GTP a GDP, liberando un grupo fosfato y, de este modo, la proteína recupera su estado quiescente ligado a GDP. La actividad GTPasa de RAS activado se magnifica de forma espectacular por una familia de proteínas activadoras de GTPasa (GAP), que se comportan como frenos moleculares para evitar la activación incontrolada de RAS facilitando la hidrólisis de GTP a GDP.
- *RAS activado estimula los reguladores distales de la proliferación mediante varias vías interconectadas que convergen en el núcleo y modifican la expresión de los genes que regulan el crecimiento, como* MYC. Aunque aquí no se analizan los detalles sobre las cascadas de transmisión de señales distales de RAS (algunas de las cuales se ilustran en la figura 6.18), un aspecto importante es que la activación por mutaciones de estas sustancias intermediarias de la transmisión de señales remeda los efectos promotores del crecimiento de RAS activado. Por ejemplo, BRAF, que se localiza en la denominada «vía de la RAF/ERK/MAP cinasa», se encuentra mutado en más del 60% de los melanomas y se

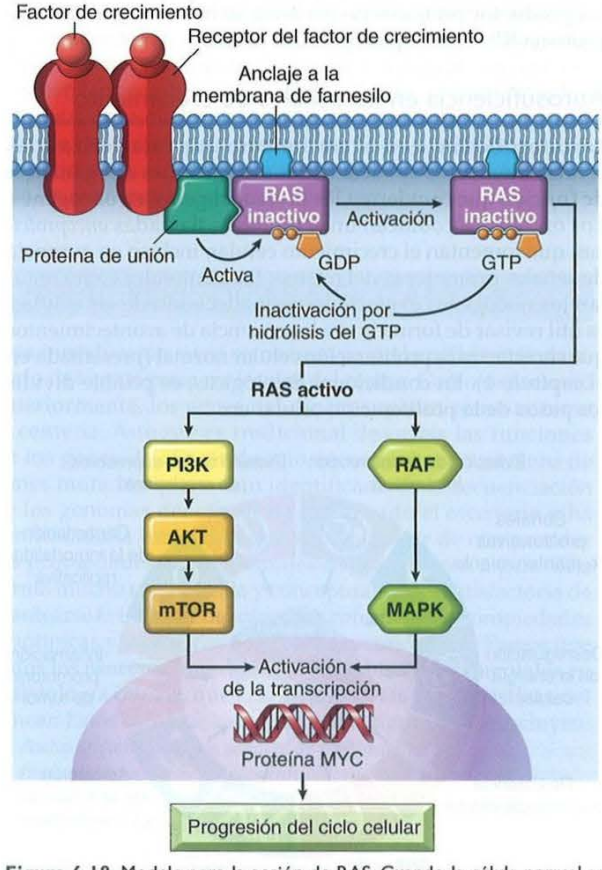


Figura 6.18 Modelo para la acción de RAS. Cuando la célula normal se estimula por el receptor de un factor de crecimiento, el RAS inactivo (ligado a GDP) se activa a un estado de unión a GTP. El RAS activado transduce las señales proliferativas al núcleo a través de dos vías: la denominada «vía de la RAF/ERK/MAP cinasa» y la *vía PI3 cinasa/AKT*. *GDP*, difosfato de guanosina; *GTP*, trifosfato de guanosina; *MAP*, proteína activada por mitógeno; *PI3*, fosfatidilinositol 3.

booksmedicos.org

asocia a una proliferación no regulada de las células. Las mutaciones de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3 cinasa) de la vía PI3K/AKT también aparecen con una frecuencia mayor en algunos tipos de tumores, con consecuencias parecidas.

RAS se suele activar por mutaciones puntuales en los residuos de aminoácidos, que se encuentran localizados dentro del bolsillo de unión al GTP o en la región enzimática responsable de la hidrólisis del GTP. Estos dos tipos de mutaciones interfieren en la degradación del GTP, que es esencial para inactivar RAS. Por tanto, RAS se encuentra atrapado en su forma activada ligada a GTP y la célula entra en un estado proliferativo continuo. Esta situación y las consecuencias de las mutaciones activadoras de RAS podrían imitarse por mutaciones con pérdidas de función de las GAP, que causarían una falta de hidrólisis del GTP y, de este modo, inhibir RAS. De hecho, la GAP neurofibromina 1 (NF1) está mutada en el trastorno de tendencia al cáncer familiar llamado neurofibromatosis de tipo 1 (v. capítulo 22) y se comporta como un supresor de tumores. Otro importante supresor de tumores llamado PTEN es un inhibidor negativo de la PI3 cinasa y está mutado con frecuencia en los carcinomas, algunas leucemias y otros tipos de cáncer también.

ABL

Varias tirosina cinasas no receptoras actúan como moléculas transductoras de señales. En este grupo la mejor definida como carcinógeno es ABL.

La protooncoproteína ABL tiene actividad tirosina cinasa que se amortigua por dominios reguladores negativos internos. Como se ha comentado antes (v. fig. 6.14), en la leucemia mieloide crónica y algunas leucemias agudas, una parte del gen *ABL* se transloca de su posición normal en el cromosoma 9 al cromosoma 22, donde se fusiona con una parte del gen de la región de acumulación de puntos de rotura *(BCR)*. Este gen de fusión codifica una proteína híbrida BCR-ABL, que contiene el dominio tirosina cinasa ABL y el dominio BCR, que se autoasocian y desencadenan de este modo una actividad tirosina cinasa constitutiva. Es interesante recordar que la proteína BCR-ABL activa todas las señales distales de RAS, lo que le convierte en un potente estimulador del crecimiento celular.

El papel fundamental de BCR-ABL en el cáncer se ha confirmado por la espectacular respuesta clínica de los pacientes con una leucemia mieloide crónica a los inhibidores de la BCR-ABL cinasa. El prototipo de este tipo de fármaco es el mesilato de imatinib, que inició el interés por el diseño de fármacos frente a lesiones moleculares específicas presentes en distintos tipos de cánceres (la denominada «terapia dirigida»). BCR-ABL es también un ejemplo del concepto de *adicción de oncogenes*, según el cual un tumor depende profundamente de una molécula transmisora de señales única. La formación de genes de fusión *BCR-ABL* es un acontecimiento precoz, quizá iniciador, que regula la leucemogenia. Posiblemente, para que se desarrolle una leucemia, son precisas otras mutaciones colaboradoras, pero la célula transformada sigue dependiente de BCR-ABL porque transmite señales que median el crecimiento y la supervivencia. La transmisión de señales por BCR-ABL se puede considerar una viga central alrededor de la cual se «construye» el estado transformado. Si se consigue inhibir esta viga central inhibiendo la BCR-ABL cinasa, la estructura se hunde. Dado ese grado de dependencia, no es sorprendente que la resistencia adquirida de los tumores frente a los inhibidores de BCR-ABL sea debida al sobrecrecimiento de un subclón de células con una mutación BCR-ABL que impide la unión del fármaco a la proteína BCR-ABL.

Factores de transcripción nucleares

La consecuencia final de la transmisión de señales a través de las oncoproteínas RAS o ABL es una estimulación inadecuada y continua de los factores de transcripción nucleares que controlan la expresión de los genes promotores del crecimiento. La autonomía del crecimiento puede ser una consecuencia de las mutaciones que afectan a los genes reguladores de la transcripción del ADN. Una serie de oncoproteínas, como los productos de los oncogenes *MYC, MYB, JUN, FOS* y *REL*, se comportan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes promotores del crecimiento, como las ciclinas. De todos ellos, MYC es el más implicado en los tumores humanos.

La desregulación de MYC favorece la oncogenia porque fomenta de forma simultánea la progresión de las células a lo largo del ciclo celular y al mismo tiempo estimula las alteraciones del metabolismo que permiten el crecimiento celular. MYC actúa fundamentalmente activando la transcripción de otros genes. Los genes activados por MYC incluyen varios genes promotores del crecimiento, como las cinasas dependientes de ciclina (CDK), cuyos productos empujan a las células hacia el ciclo celular (comentado a continuación) y los genes que controlan las vías que generan los ladrillos necesarios para el crecimiento y la división celular (p. ej., aminoácidos, lípidos, nucleótidos). Como se comentó antes (v. fig. 6.14), la desregulación de *MYC* se debe a una translocación (8;14) en el linfoma de Burkitt, un linfoma B muy agresivo. *MYC* también se encuentra amplificado en los cánceres de mama, colon, pulmón y otros muchos orígenes, mientras que los genes *NMYC* y *LMYC* vinculados con él se encuentran amplificados en los neuroblastomas y los carcinomas microcíticos pulmonares, respectivamente.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas

Como se comentó ya en el capítulo 1, los factores de crecimiento transducen señales que estimulan la progresión ordenada de las células por las diversas fases del ciclo celular, proceso en el cual las células replican su ADN preparándose para la división celular. Recordará que la progresión de las células por el ciclo celular está regulada por las *cinasas dependientes de ciclina* (CDK), que se activan tras unirse a las *ciclinas*, que reciben este nombre por la naturaleza cíclica de su producción y degradación. Los complejos CDK-ciclina fosforilan unas proteínas diana fundamentales que permiten que las células avancen en el ciclo celular. Las ciclinas estimulan a las CDK, pero los *inhibidores de ciclina* (CDKI), de los que existen muchos, las silencian y de este modo consiguen un control negativo sobre el ciclo celular. La expresión de estos inhibidores se regula a la baja por las vías de transmisión de señales mitógenas, de forma que se fomenta la progresión del ciclo celular.

Existen dos puntos principales de control del ciclo celular, uno en la transición G_1/S y otro en la transición G_2/M, y cada uno de ellos se regula de forma estrecha por el equilibrio entre los factores que fomentan y suprimen el crecimiento y también por los sensores de la lesión del ADN (v. capítulo 1). Si se activan, estos sensores que perciben la lesión del ADN transmiten señales que detienen la progresión del ciclo celular y, cuando es imposible reparar la lesión celular, inician la apoptosis. Cuando la célula atraviesa el punto de control G_1/S, ya se ve empujada a sufrir división. Por eso, cabe comprender que los defectos en este punto de control sean especialmente importantes en el cáncer, dado que producen directamente un aumento de la división celular. De hecho, parece que todos los cánceres presentan lesiones genéticas que inhabilitan el punto de control G_1/S y hacen que las células puedan reentrar de forma continua en la fase S.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Por motivos poco claros, las lesiones concretas muestran una amplia variabilidad en su frecuencia entre los distintos tipos de tumores, aunque se pueden clasificar en dos categorías:

- *Mutaciones con ganancia de función de CDK4 o ciclinas D.* Los errores que aumentan la expresión de la ciclina D o CDK4 son frecuentes en la transformación neoplásica. Los genes de la ciclina D se sobreexpresan en muchos cánceres, incluidos los de mama, esófago, hígado y un subgrupo de linfomas y tumores de células plasmáticas. La amplificación del gen de *CDK4* está descrita en melanomas, sarcomas y glioblastomas. Se pueden producir también mutaciones en las ciclinas B y E y otras CDK, pero son mucho menos frecuentes que las que afectan a la ciclina D y la CDK4.
- *Mutaciones con pérdida de función de los CDKI.* Los CDKI están con frecuencia deshabilitados por mutaciones o silenciamiento génico en muchos tumores malignos humanos. Por ejemplo, las mutaciones en la línea germinal de *CDKN2A*, un gen que codifica el inhibidor de CDK p16, aparecen en un 25% de las familias con tendencia a desarrollar melanoma, y se describen deleciones adquiridas o inactivación de *CDKN2A* en un 75% de los carcinomas de páncreas, un 40-70% de los glioblastomas, un 50% de los carcinomas de esófago y algunas leucemias y un 20% de los carcinomas pulmonares no de células pequeñas, sarcomas de tejidos blandos y carcinomas vesicales.

Un aspecto final que tiene importancia en este análisis sobre las señales que fomentan el crecimiento es que la producción aumentada de oncoproteínas por sí sola no consigue mantener la proliferación de las células cancerosas. Existen otros dos mecanismos adicionales, la senescencia y la apoptosis, que se contraponen al crecimiento celular mediado por los oncogenes. Como se comenta más adelante, los genes que regulan estos dos mecanismos de freno deben estar también inhabilitados para que se produzca una acción no contrarrestada de los oncogenes.

RESUMEN

AUTOSUFICIENCIA EN LAS SEÑALES DE CRECIMIENTO

- *Protooncogenes:* genes celulares normales cuyos productos fomentan la proliferación celular.
- *Oncogenes:* versiones mutantes o sobreexpresadas de los protooncogenes que funcionan de forma autónoma sin necesidad de señales normales promotoras del crecimiento.
- Las oncoproteínas fomentan una proliferación celular incontrolada por diversos mecanismos:
  - Expresión independiente de estímulo de un factor de crecimiento y su receptor, que pone en marcha un asa autocrina de proliferación celular (p. ej., PDGF-receptor de PDGF en los tumores cerebrales).
  - Mutaciones en los genes que codifican receptores de factores de crecimiento o tirosina cinasas que causan una transmisión de señales constitutiva.
  - Amplificación de los genes de la familia del receptor EGF, como *HER2* en el cáncer de mama.
  - Fusión de porciones del gen de tirosina cinasa *ABL* y del gen de proteína *BCR*, que da origen a un gen de fusión *BCR-ABL* que codifica una tirosina cinasa con actividad constitutiva en determinadas leucemias.
  - Mutaciones en los genes que codifican moléculas transmisoras de señales.
  - RAS suele estar mutado en los cánceres humanos y normalmente oscila entre un estado de reposo cuando está ligado a GDP y otro activo ligado a GTP; las mutaciones bloquean la hidrólisis de GTP a GDP y eso permite una transmisión de señales incontrolada.
  - Producción excesiva o actividad no regulada de factores de transcripción.
  - Translocación de MYC en algunos linfomas con sobreexpresión y expresión no regulada de los genes diana del mismo, que son responsables del control del ciclo celular y la supervivencia.
  - Mutaciones que activan los genes de la ciclina o inactivan los reguladores negativos de las ciclinas o cinasas dependientes de ciclina.
- Los complejos de ciclinas con CDK regulan el ciclo celular mediante la fosforilación de diversos sustratos y normalmente se controlan por inhibidores de CDK. Las mutaciones en los genes que codifican las ciclinas, CDK e inhibidores de CDK determinan una progresión incontrolada del ciclo celular y aparecen en un gran número de cánceres, incluidos melanomas y cánceres cerebrales, pulmonares y pancreáticos.

Insensibilidad a las señales que detienen el crecimiento: genes supresores de tumores

Isaac Newton planteó que toda acción genera una reacción igual de sentido opuesto. Aunque Newton no era biólogo en cáncer, su planteamiento se cumple en el caso del crecimiento celular. **Los oncogenes codifican proteínas que fomentan el crecimiento celular, mientras que los productores de los genes supresores de tumores aplican frenos a la proliferación.** Las alteraciones de este tipo de genes causan que las células se vuelvan refractarias a la inhibición del crecimiento y de este modo remedan los efectos promotores del crecimiento de los oncogenes. A continuación se describen los genes supresores de tumores, sus productos y los posibles mecanismos mediante los que la pérdida de su función contribuye a un crecimiento celular no regulado.

En principio, las señales anticrecimiento pueden evitar la proliferación celular mediante diversos mecanismos complementarios. La señal puede determinar que las células en división entren en una fase G_0 (quiescencia), donde permanecen hasta que algún estímulo externo potencia la reentrada en la reserva proliferativa. Otra alternativa es que las células entren en un grupo diferenciado posmitótico y pierdan su capacidad de replicación. La senescencia no replicativa, a la que se aludió antes, es otro mecanismo de evasión del crecimiento celular mantenido. Y, como último esfuerzo, las células pueden ser programadas para morir por apoptosis. Como comentaremos, los genes supresores de tumores disponen de todos estos «trucos» en su caja de herramientas orientadas a conseguir evitar que las células se hagan malignas.

RB: la directora del ciclo celular

RB, un regulador negativo esencial del ciclo celular, está inactivada de forma directa o indirecta en la mayor parte de los cánceres humanos. El gen del retinoblastoma *(RB)* fue el primer gen supresor de tumores descubierto y actualmente se considera el prototipo de esta familia de genes del cáncer. Igual que sucede con muchos avances médicos, el descubrimiento de estos genes supresores fue posible gracias al estudio de una enfermedad rara, que en este caso fue el retinoblastoma, un tumor infantil poco frecuente. Aproximadamente un 60% de los casos de retinoblastoma son esporádicos, mientras que el resto son familiares y la predisposición a desarrollarlos se hereda como rasgo autosómico dominante. Para poder explicar la aparición esporádica y familiar del mismo tumor, Knudson propuso en 1974 su ya famosa hipótesis de los dos golpes, que en términos moleculares podemos expresar:

- Para que aparezca un retinoblastoma se necesitan dos mutaciones *(golpes)*. Ambos afectan al gen *RB*, que se ha

booksmedicos.org

localizado en el locus cromosómico 13q14. Los dos alelos normales del locus *RB* tienen que estar inactivados (por eso, dos golpes) para que aparezca el retinoblastoma (fig. 6.19).

- En los casos familiares, el niño hereda una copia defectuosa del gen *RB* en la línea germinal, mientras que la otra es normal. El retinoblastoma aparece cuando se pierde el gen *RB* normal en los retinoblastos como consecuencia de una mutación somática. Dado que en las familias con retinoblastoma es suficiente una mutación única en la línea germinal para transmitir el riesgo de enfermedad, este rasgo se hereda con un patrón autosómico dominante.
- En los casos esporádicos, los dos alelos normales de *RB* se pierden por una mutación somática en uno de los retinoblastos. El resultado final es el mismo; una célula retiniana ha perdido las dos copias normales del gen *RB* y se hace cancerosa.

Todo lo antedicho explica que, aunque el riesgo de sufrir un retinoblastoma en las familias afectadas se herede como un rasgo dominante, a nivel celular solo se necesita un gen *RB* intacto para la función normal.

Aunque inicialmente la pérdida de los genes *RB* normales se descubrió en los retinoblastomas, actualmente es evidente que la pérdida de los dos alelos de este gen es relativamente frecuente en varios tumores, incluido el cáncer de mama, el carcinoma microcítico pulmonar o el cáncer de vejiga. Los pacientes con retinoblastoma familiar tienen también un riesgo aumentado de sufrir osteosarcomas y otros sarcomas de partes blandas más.

La función de la proteína RB es regular el punto de control G_1/S, que es el punto que deben pasar las células antes de que comience la replicación del ADN. Aunque cada fase del circuito del ciclo celular está estrechamente monitorizada, el paso de G_1 a S es un punto de control de extrema importancia dentro del «reloj» del ciclo celular. En la fase G_1, se integran diversas señales para determinar si la célula puede progresar por el ciclo celular o salirse del mismo para diferenciarse. El producto del gen *RB*, RB, es una proteína de unión al ADN que sirve como punto de integración para estas distintas señales y que, en último término, permite modificar

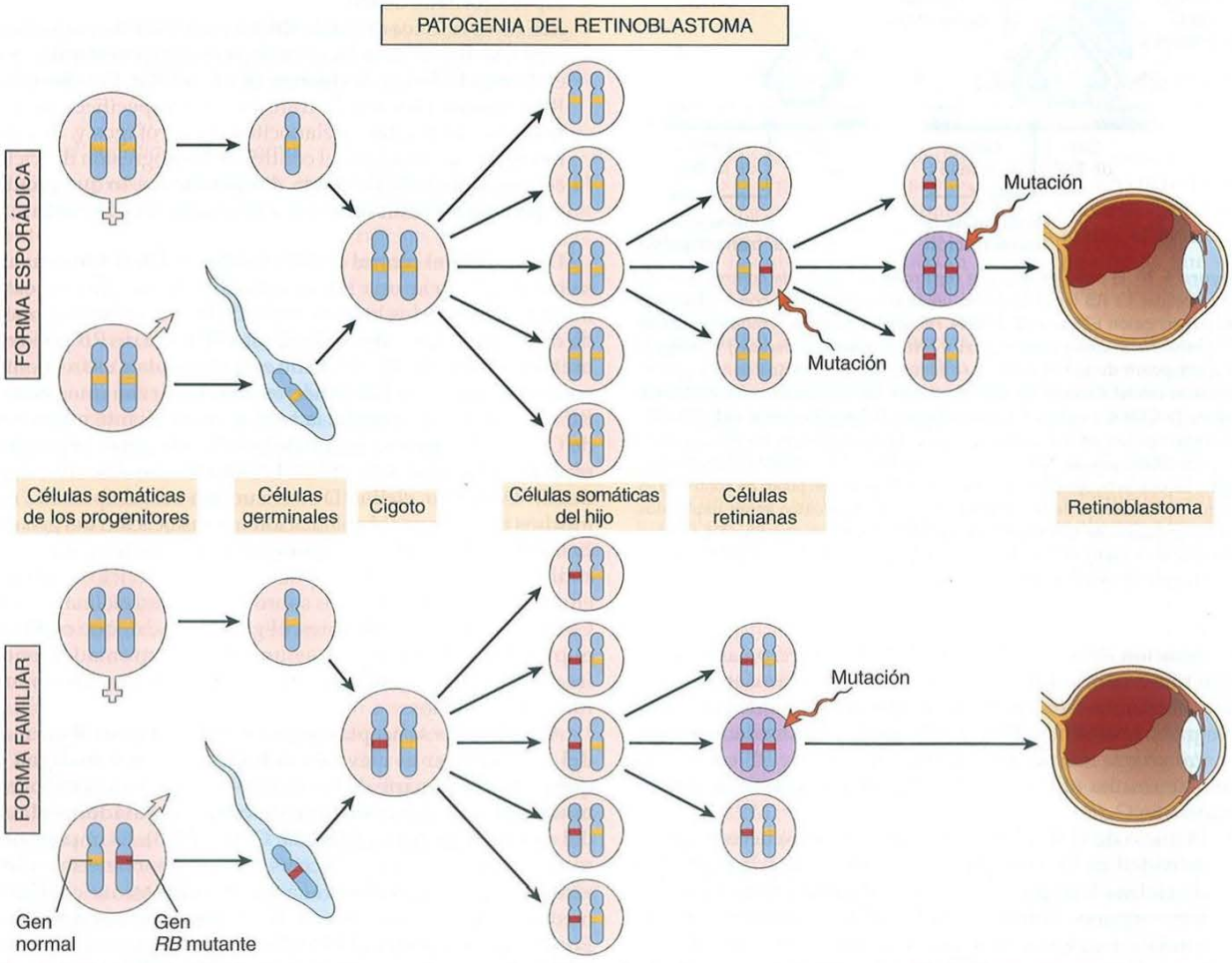


Figura 6.19 Patogenia del retinoblastoma. Dos mutaciones en el gen *RB*, situado en el cromosoma 13q14, producen la proliferación neoplásica de las células de la retina. En la variante esporádica, ambas mutaciones de *RB* en las células de la retina fundadoras del tumor son adquiridas, mientras que en la forma familiar todas las células somáticas heredan un gen de *RB* mutante de un progenitor portador y, en consecuencia, solo se necesita una mutación del gen *RB* en una célula retiniana para perder por completo la función de RB.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

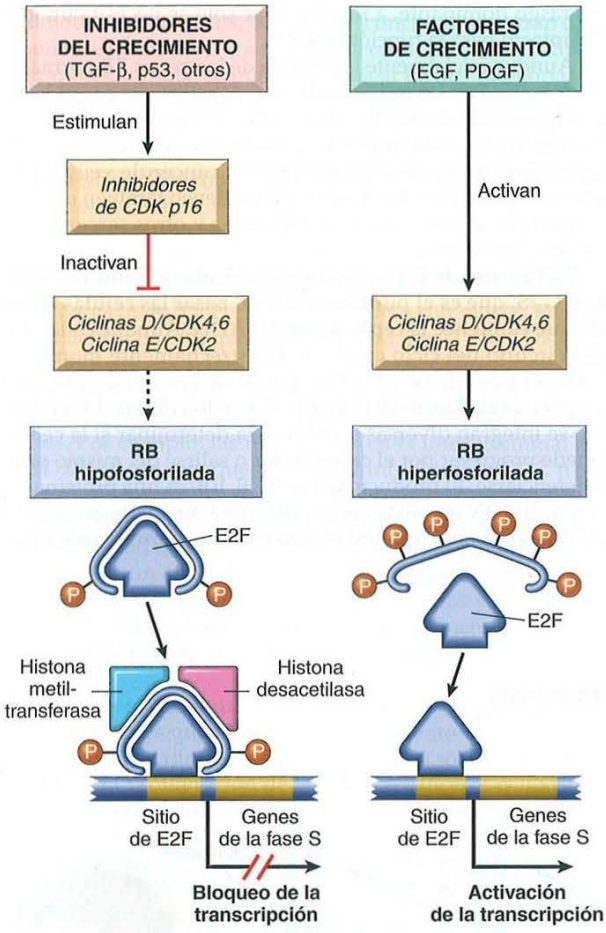


Figura 6.20 El papel de RB en la regulación del punto de control G_1-S del ciclo celular. La RB hipofosforilada unida en un complejo con los factores de transcripción E2F se une al ADN, recluta los factores remodeladores de la cromatina (histona desacetilasas e histona metiltransferasas) e inhibe la transcripción de genes cuyos productos son necesarios para la fase S del ciclo celular. Cuando RB se fosforila por los complejos ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2, libera E2F. Entonces, este último activa la transcripción de los genes en fase S. La fosforilación de RB se inhibe por los CDKI, porque inactivan los complejos ciclina-CDK. Prácticamente todas las células neoplásicas tienen una desregulación del punto de control G_1-S como consecuencia de la mutación de uno de los cuatro genes implicados en la regulación de la fosforilación de RB; estos genes son *RB*, *CDK4*, *ciclina D y CDKN2A [p16]*. *EGF*, factor de crecimiento epidérmico; *PDGF*, factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

la situación de fosforilación de RB. En concreto, las señales que fomentan la progresión del ciclo celular determinan la fosforilación e inactivación de RB, mientras que las que la bloquean mantienen RB en un estado hipofosforilado activo.

Para darse cuenta del importante papel de RB en el ciclo celular, resulta útil revisar los mecanismos que fomentan la transición G_1/S.

- El inicio de la replicación del ADN (fase S) necesita de la actividad de los complejos ciclina E/CDK2 y la expresión de ciclina E depende de la familia E2F de factores de transcripción. Al principio de G_1, RB se encuentra en una forma activa hipofosforilada y se une a la familia de factores de transcripción E2F inhibiéndolos, lo que impide la transcripción de ciclina E. RB hipofosforilado bloquea la transcripción mediada por E2F al menos por dos mecanismos (fig. 6.20). En primer lugar, secuestra E2F, lo que impide que interaccione con otros activadores de la transcripción. En segundo lugar, RB recluta las proteínas remodeladoras de la cromatina, como las histonas desacetilasas y las histona metiltransferasas, que se ligan a los promotores de los genes que responden a E2F, como ciclina E. Estas enzimas modifican la cromatina a nivel de los promotores para conseguir que el ADN sea insensible a los factores de transcripción.
- Esta situación cambia en presencia de señales mitógenas. La transmisión de señales por factores de crecimiento aumenta la expresión de ciclina D y la activación de los complejos ciclina D-CDK4/6. El nivel de actividad ciclina D-CDK4/6 se regula por antagonistas como p16, que a su vez está sometido a una regulación por inhibidores del crecimiento, como TGF-β, que sirve como umbral para las respuestas mitógenas. Cuando el estímulo es lo bastante intenso, los complejos ciclina D-CDK4/6 fosforilan RB inactivando la proteína y liberando E2F para que induzca genes diana, como ciclina E. Los complejos ciclina E/CDK estimulan a su vez la replicación del ADN y la progresión por el ciclo celular. Cuando la célula entra en fase S, ya estará comprometida para dividirse sin necesidad de ser estimulada por más factores de crecimiento. Durante la fase M posterior, se eliminan los grupos fosfato de RB por acción de las fosfatasas celulares y esto regenera la forma hipofosforilada de RB.
- E2F no es la única diana de RB. La proteína RB es muy versátil y se liga a otros factores de transcripción implicados en la regulación de la diferenciación celular. Por ejemplo, RB estimula factores de transcripción específicos de los miocitos, adipocitos, melanocitos y macrófagos y, de este modo, la vía RB acopla el control de la progresión del ciclo celular a nivel de G_1 con la diferenciación, lo que puede explicar cómo esta se asocia a la salida del ciclo celular.

Dado el papel central de RB en el control del ciclo celular, se puede plantear una interesante duda: ¿por qué no está mutado RB en todos los cánceres? De hecho, las mutaciones de otros genes que controlan la fosforilación de RB pueden imitar el efecto de la pérdida de esta molécula y es frecuente encontrarlas en muchos cánceres que conservan unos genes *RB* normales. Por ejemplo, la activación mediante mutación de CDK4 y la sobreexpresión de ciclina D facilitan la proliferación celular porque permiten la fosforilación e inactivación de RB. De hecho, ciclina D se encuentra sobreexpresada en muchos tumores por amplificación o translocación del gen de ciclina D1. La inactivación por mutaciones de los genes que codifican los CDKI también pueden regular el ciclo celular al eliminar importantes frenos sobre la actividad ciclina/CDK. Como se ha comentado antes, el gen *CDKN2A*, que codifica el inhibidor de CDK p16, es una diana extremadamente frecuente de deleción o inactivación por mutación en los tumores humanos.

Actualmente se acepta que la pérdida del control normal del ciclo celular es clave en la transformación maligna y que en la mayor parte de los cánceres humanos se producen mutaciones de al menos uno de cuatro reguladores clave del ciclo celular (p16, ciclina D, CDK4 y RB). Es importante recordar que en algunos cánceres causados por determinados virus oncógenos (se comentan más adelante) esto se consigue mediante la activación directa de RB por proteínas del virus. Por ejemplo, la proteína E7 del virus del papiloma humano (VPH) se liga a la forma hipofosforilada de RB e impide de este modo que inhiba los factores de transcripción E2F. Por tanto, se produce una deleción funcional de RB, que permite el crecimiento incontrolado.

booksmedicos.org

RESUMEN

RB: LA DIRECTORA DEL CICLO CELULAR

- Igual que sucede con otros genes supresores de tumores, las dos copias de *RB* deben ser disfuncionales para que se desarrolle un tumor.
- En los casos de retinoblastoma familiar, existe una copia defectuosa del gen *RB* en la línea germinal, de forma que solo se necesita una mutación somática adicional para conseguir eliminar por completo la función de RB.
- RB tiene efectos antiproliferativos controlando el paso de G_1 a S en el ciclo celular. En forma activa, RB se encuentra hipofosforilado y se liga a los factores de transcripción E2F. Esta interacción impide la transcripción de genes como la ciclina E, necesarios para la replicación del ADN, y esto consigue que las células queden detenidas en G_1.
- La transmisión de señales por los factores de crecimiento conduce a la expresión de ciclina D, la activación de los complejos ciclina D-CDK4/6, la inactivación mediante fosforilación de RB y la consiguiente liberación de E2F.
- La pérdida de control del ciclo celular es fundamental para la transformación maligna. Casi todos los cánceres tienen una alteración en el punto de control G_1 debida a mutaciones de *RB* o de los genes que influyen sobre su función, como ciclina D, CDK4 y CDKI.
- Muchos virus ADN oncógenos, como el VPH, codifican proteínas (como E7), que se ligan a RB y lo hacen no funcional.

TP53: *el guardián del genoma*

El gen supresor de tumores que codifica p53, *TP53*, es el gen mutado con más frecuencia en el cáncer humano. La proteína p53 es un factor de transcripción que fomenta la transformación neoplásica por tres mecanismos interconectados: la activación de una parada temporal del ciclo celular (llamada *quiescencia*), la inducción de una parada permanente en el ciclo celular (llamada *senescencia*) o la activación de la muerte celular programada (llamada *apoptosis*). Si RB es un «sensor» de señales externas, p53 se puede considerar como un monitor central que controla el estrés interno, dirigiendo a las células estresadas hacia una de estas vías.

Diversos factores de estrés activan las vías de respuesta de p53, incluida la anoxia, unos estímulos procrecimiento inadecuado (p. ej., actividad incontrolada de MYC o RAS) o lesiones del ADN. Al controlar la respuesta frente a las lesiones en el ADN, p53 juega un papel central en el mantenimiento de la integridad del genoma, como se comenta a continuación.

En las células sanas no estresadas, la semivida de p53 es corta (20 min) por su asociación a MDM2, una proteína que marca p53 para su destrucción. Cuando la célula está estresada, por ejemplo tras una agresión a su ADN, se activan «sensores», entre los que se incluyen proteína cinasas como ATM (mutado en ataxia telangiectasia). Estos sensores activados catalizan las modificaciones tras la traducción de p53, que liberan de MDM2, aumentan su semivida y fomentan su capacidad de estimular la transcripción de los genes diana. Se han descrito cientos de genes cuya activación se estimula por p53. Estos genes suprimen la transformación neoplásica por tres mecanismos:

- *La parada del ciclo celular mediada por p53 puede considerarse la principal respuesta ante la lesión del ADN* (fig. 6.21). Se produce al final de la fase G_1 y se debe fundamentalmente a la transcripción dependiente de p53 del gen del CDKI *CDKN1A (p21)*. La proteína p21 inhibe los complejos ciclina-CDK y evita la fosforilación de RB, de forma que detiene las células en la fase G_1. Este parón en el ciclo celular es bienvenido porque da a las células «tiempo para respirar» y poder reparar las lesiones de su ADN. La proteína p53 también induce la expresión de los genes reparadores de errores en el ADN. Si se consigue reparar con éxito la lesión del ADN, p53 regula al alza la transcripción de MDM2, consiguiendo que se destruya y libere el bloqueo para el ciclo celular. Cuando no es posible reparar la lesión, la célula puede entrar en una senescencia inducida por p53 o sufrir apoptosis dirigida por esta misma molécula.
- *La senescencia inducida por p53 es una forma de parada permanente del ciclo celular* caracterizada por cambios específicos en la morfología y la expresión de los genes, que la diferencian de la parada del ciclo celular reversible o quiescencia. La senescencia se debe a la activación de p53 y/o Rb y la expresión de sus mediadores, como las CDKI. Los mecanismos de la senescencia no están claros, pero parecen debidos a cambios globales en la cromatina, que modifican de forma drástica y permanente la expresión génica.
- *La apoptosis inducida por p53 de las células con lesiones irreversibles en el ADN es un mecanismo final de protección frente a la transformación neoplásica.* Viene mediada por la regulación al alza de varios genes proapoptósicos, incluidos *BAX* y *PUMA* (se comentan más adelante).

En resumen, p53 se activa por situaciones de estrés como la lesión del ADN y ayuda en la reparación del ADN porque detiene el ciclo en G_1 e induce la expresión de los genes reparadores del ADN. Una célula con daños en su ADN que no se puede reparar se dirige por p53 a la senescencia o a la apoptosis (v. fig. 6.21). Dadas estas actividades, p53 tiene todo el derecho a ser llamada «guardián del genoma». Cuando se pierde la función normal de p53, la lesión del ADN no se repara y las mutaciones quedan fijas en las células que se dividen, y esto conduce a las células de forma irreversible a la transformación maligna.

Más de un 70% de los cánceres humanos tienen un defecto en este gen y los demás suelen tener defectos proximales o distales en *TP53*, lo que confirma su importancia en el control de la carcinogenia. Se encuentran alteraciones bialélicas del gen *TP53* prácticamente en todos los tipos de cáncer, incluidos los pulmonares, colónicos o mamarios, que son las tres principales causas de muerte por esta enfermedad. En la mayor parte de los casos, las mutaciones que afectan a los dos alelos de *TP53* se adquieren en las células somáticas. En otros tumores, como sucede en algunos sarcomas, el gen *TP53* está intacto, pero se pierde la función de p53 por amplificación y sobreexpresión del gen *MDM2*, que codifica un potente inhibidor de p53. Con menos frecuencia, los pacientes heredan un alelo mutante de *TP53;* el trastorno que se produce se llama *síndrome de Li-Fraumeni*. Igual que sucede en el retinoblastoma familiar, la herencia de un alelo mutante de *TP53* predispone a los individuos afectados al desarrollo de tumores malignos porque solo sería preciso un golpe adicional para inactivar el segundo alelo normal. Los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni tienen un riesgo 25 veces más alto de sufrir un tumor maligno antes de los 50 años en comparación con la población general. A diferencia de los tumores que afectan a pacientes que heredan un alelo mutante de *RB*, el espectro de tumores que aparecen en este síndrome es mucho más variado y los más frecuentes son sarcomas, carcinoma de mama, leucemia, tumores cerebrales y carcinomas de la corteza suprarrenal. Si se comparan con los individuos afectados por tumores esporádicos, los afectados por el síndrome de Li-Fraumeni

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

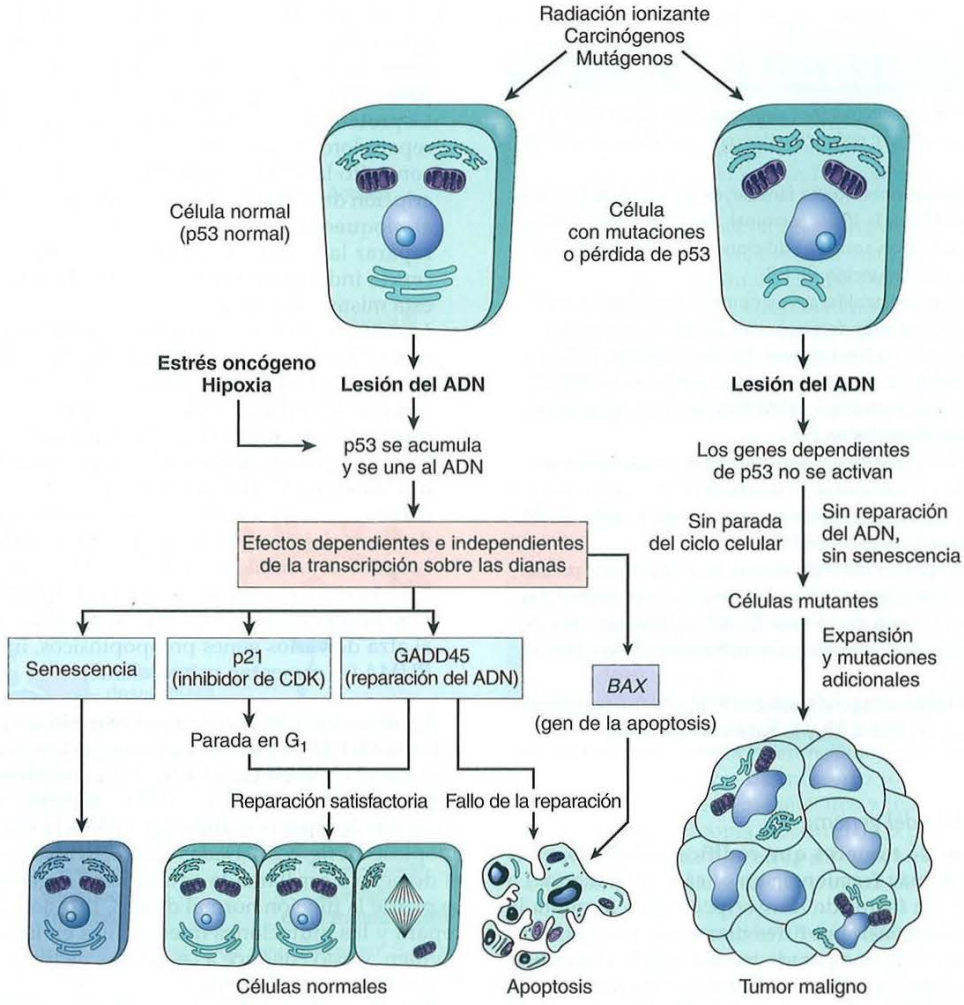


Figura 6.21 Papel de p53 en el mantenimiento de la integridad del genoma. La activación de p53 normal por los agentes que lesionan el ADN o por hipoxia provoca una parada del ciclo celular en G_1 y la inducción de la reparación del ADN, mediante una regulación al alza de la transcripción del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina CDKN1A (p21) y los genes *GADD45*. Si se consigue reparar con éxito el ADN, se permite a la célula proseguir el ciclo celular; si la reparación del ADN falla, p53 activa la apoptosis o la senescencia. En las células con pérdida o mutaciones de TP53, la lesión del ADN no produce una parada del ciclo celular ni la reparación del ADN y las células con alteraciones genéticas pueden proliferar y acabar generando neoplasias malignas.

tienen tumores en edades más tempranas y pueden presentar múltiples tumores primarios.

Igual que sucede con RB, p53 normal también puede hacerse no funcional por diversos virus ADN oncógenos. Las proteínas codificadas por algunos VPH oncógenos, determinados virus del polioma y el virus de la hepatitis B se ligan a p53 y anulan su función protectora. Por tanto, los virus ADN transformantes actúan sobre dos de los supresores de tumores mejor conocidos, RB y p53.

RESUMEN

TP53: EL GUARDIÁN DEL GENOMA

- *TP53* codifica p53, el monitor central del estrés en la célula, que se puede activar por la anoxia, por la transmisión inadecuada de señales por los oncogenes o por la lesión del ADN. La proteína p53 activada controla la expresión y actividad de los genes involucrados en la parada del ciclo celular, la reparación del ADN, la senescencia celular y la apoptosis.
- La lesión del ADN permite la activación mediante fosforilación de p53. La proteína p53 activada regula la transcripción de CDKN1A (p21), que impide la fosforilación de RB y causa de este modo un bloqueo del ciclo celular en G_1-S. Esta pausa permite a las células reparar su ADN.
- Si no es posible reparar las lesiones del ADN, p53 induce la senescencia celular o la apoptosis.
- Un 70% de los tumores humanos tienen mutaciones bialélicas en *TP53*. Los pacientes con el infrecuente síndrome de Li-Fraumeni heredan una copia defectuosa de *TP53* en la línea germinal, de forma que solo es precisa una mutación adicional para que se pierda la función normal de p53. Los pacientes con este síndrome tienen tendencia a desarrollar muchos tipos de tumores.
- Igual que sucede con RB, p53 puede quedar incapacitada cuando se une a proteínas codificadas por virus ADN oncógenos, como el VPH.

booksmedicos.org

Vía del factor de crecimiento transformador β

Aunque se conoce mucha información sobre los circuitos que frenan el ciclo celular, las moléculas que transmiten señales antiproliferativas a las células están peor caracterizadas. La más conocida es el TGF-β, miembro de una familia de factores de crecimiento diméricos que incluyen las proteínas morfógenas óseas y las activinas. En la mayor parte de las células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas normales, el TGF-β es un potente inhibidor de la proliferación. Regula los procesos celulares uniéndose a un complejo constituido por los receptores I y II de TGF-β. La dimerización del receptor tras la unión de su ligando activa una cascada de acontecimientos que culminan en la activación transcripcional de las CDKI con actividad supresora de tumores y también en la represión de genes que fomentan el crecimiento, como *MYC* y *CDK4*.

En muchos tipos de cáncer, los efectos inhibidores del crecimiento de las vías de TGF-β se alteran por mutaciones que afectan a la transmisión de las señales de TGF-β. Estas mutaciones pueden alterar el receptor de tipo II de TGF-β o moléculas SMAD que sirven para la transducción de las señales antiproliferativas del receptor al núcleo. Se describen mutaciones que afectan al receptor de tipo II en los cánceres de colon, estómago y endometrio. La inactivación mediante mutaciones de SMAD4, una de las 10 proteínas implicadas en la transmisión de señales por TGF-β, es frecuente en los carcinomas de páncreas. En otros tumores, por el contrario, la pérdida del control de crecimiento mediada por TGF-β sucede a nivel distal de la vía de transmisión de señales central de TGF-β; por ejemplo, se puede perder la expresión de p21 y/o sobreexpresarse *MYC*. Estas células tumorales pueden emplear otros elementos del programa inducido por TGF-β, incluida la supresión del sistema inmunitario o la estimulación de la angiogenia, para facilitar la progresión tumoral. De este modo, el TGF-β puede inhibir o fomentar el crecimiento tumoral según el estado de los demás genes en la célula. De hecho, en muchos tumores en estadios avanzados, la transmisión de señales por el TGF-β activa la transición epitelio-mesénquima (EMT), un proceso que fomenta la migración, la invasión y las metástasis, como se comenta más adelante.

Inhibición por contacto, NF2 y APC

Cuando se cultivan células cancerosas en el laboratorio, la proliferación no se inhibe cuando contactan unas con otras. Este dato contrasta con las células no transformadas, que dejan de proliferar cuando forman monocapas confluyentes. Se están empezando a descubrir los mecanismos que controlan la inhibición por contacto. Los contactos intercelulares de muchos tejidos vienen mediados por interacciones homodiméricas entre unas proteínas transmembrana llamadas *cadherinas*. La E-cadherina (E significa *epitelial*) interviene en el contacto entre las células en los epitelios. Se han propuesto dos mecanismos para explicar cómo la E-cadherina mantiene la inhibición por contacto:

- Un mecanismo viene mediado por el gen supresor de tumores *NF2*. Su producto, la neurofibromina 2, que se suele llamar *merlina*, actúa distal a la E-cadherina en una vía de transmisión de señales que ayuda a mantener la inhibición por contacto. Se sabe que la pérdida homocigótica de *NF2* causa algunos tumores neurales y las mutaciones en línea germinal de *NF2* se asocian a un trastorno hereditario que predispone a la aparición de tumores, llamado *neurofibromatosis de tipo 2*.
- El segundo mecanismo mediante el cual la E-cadherina puede regular la inhibición por contacto es mediante su capacidad de unirse a la β-catenina, otra proteína transmisora de señales. La β-catenina es un elemento clave de la vía de transmisión de señales WNT (se describe a continuación), que realiza una amplia serie de funciones, todavía mal comprendidas, como regulador de la morfología y organización de las células epiteliales que revisten estructuras como el intestino.

Un segundo ejemplo de la importancia de la E-cadherina y la β-catenina en los cánceres epiteliales es la infrecuente enfermedad hereditaria *poliposis colónica adenomatosa* (APC). Este cuadro se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos adenomatosos en el colon con una frecuencia de transformación a cánceres de colon muy elevada. Los pólipos muestran de forma constante pérdida de un gen supresor de tumores llamado *APC* (recibe este nombre por la enfermedad que produce), que ejerce sus efectos antiproliferativos por mecanismos poco frecuentes. *APC* codifica una proteína citoplásmica cuya principal función es fomentar la degradación de la β-catenina, que realiza varias funciones. Además de unirse a la E-cadherina, la β-catenina es también un componente clave de la vía de transmisión de señales WNT (ilustrada en la figura 6.22). Los WNT son factores solubles que se unen a receptores WNT, que transmiten señales para evitar la degradación mediada por APC de la β-catenina, lo que permite que se transloque al núcleo, donde se comporta como un activador de la transcripción. En las células quiescentes que no han estado expuestas a WNT, la β-catenina citoplásmica se degrada por un *complejo de destrucción* del que APC es una parte integral. Cuando se pierde APC (p. ej., en el cáncer de colon), se impide la degradación de la β-catenina y se produce una activación inadecuada de la vía de transmisión de señales WNT incluso en ausencia de factores WNT. En el epitelio colónico, este mecanismo causa un aumento de la transcripción de genes que fomentan el crecimiento, como ciclina D1 y *MYC*, y también de reguladores de la transcripción, como TWIST o SLUG, que reprimen la expresión de E-cadherina y reducen de este modo la inhibición por contacto.

APC se comporta como un gen supresor de tumores típico. Los individuos que nacen con un alelo mutado desarrollan de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon antes de la tercera década de vida; estos pólipos muestran pérdida del otro alelo *APC*. Casi de forma constante, uno o varios pólipos sufren una transformación maligna, como se comenta más adelante. Las mutaciones de *APC* aparecen en un 70-80% de los cánceres de colon esporádicos. Los cánceres de colon con genes *APC* normales muestran en ocasiones mutaciones de β-catenina, que consiguen que esta molécula sea refractaria a la acción de degradación de APC.

RESUMEN

VÍAS DEL TGF-β, INHIBICIÓN POR CONTACTO Y APC-β-CATENINA

- El TGF-β inhibe la proliferación de muchos tipos celulares mediante la activación de genes inhibidores del crecimiento, como *CDKI*, y supresión de genes que fomentan el crecimiento, como *MYC* y los que codifican las ciclinas.
- La función del TGF-β está alterada en muchos tumores por mutaciones en los receptores (colon, estómago, endometrio) o por inactivación por mutación de los genes *SMAD*, que son responsables de la transducción de las señales de TGF-β (páncreas).
- La E-cadherina mantiene la inhibición por contacto, que se pierde en las células malignas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

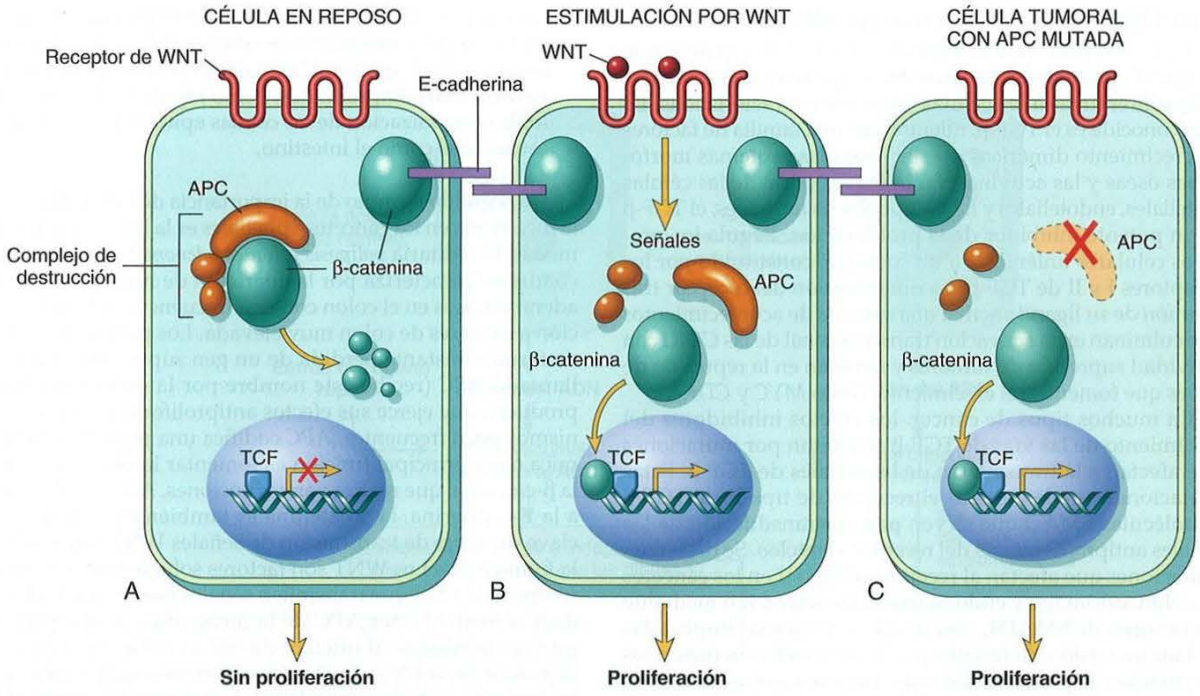


Figura 6.22 El papel de APC en la regulación de la estabilidad y la función de la β-catenina. La proteína APC y la β-catenina son componentes de la vía de transmisión de señales WNT. (A) En las células en reposo (no expuestas a WNT), la β-catenina forma un complejo macromolecular que contiene la proteína APC. Este complejo provoca la destrucción de la β-catenina y las concentraciones intracelulares de esta molécula serán bajas. (B) Cuando se estimulan las células por las moléculas de WNT secretadas, el complejo de destrucción se desactiva, no se degrada la β-catenina y aumentan sus concentraciones citoplásmicas. La β-catenina se transloca al núcleo, donde se une al TCF, un factor de transcripción que activa varios genes vinculados al ciclo celular. (C) Cuando APC está mutado o ausente, no tiene lugar la destrucción de β-catenina, que se transloca al núcleo y coactiva genes que fomentan el ciclo celular y las células se comportan como si estuvieran sometidas a una estimulación constante por la vía WNT.

- El gen *APC* ejerce su acción antiproliferativa mediante la regulación de la destrucción de la proteína citoplásmica β-catenina. Cuando se pierde APC, la β-catenina no se destruye y se transloca al núcleo, donde actúa como factor de transcripción que fomenta el crecimiento.
- En el síndrome de poliposis adenomatosa familiar, se hereda una mutación en línea germinal del gen *APC* y la pérdida esporádica del único alelo normal provoca la aparición de cientos de pólipos colónicos a edades tempranas. Es inevitable que uno o más de estos pólipos evolucionen a un cáncer de colon. Se produce una pérdida somática de los dos alelos del gen *APC* aproximadamente en un 70% de los cánceres de colon esporádicos.

Alteraciones del metabolismo celular

Incluso cuando disponen de gran cantidad de oxígeno, las células cancerosas muestran una forma especial de metabolismo celular caracterizado por altos niveles de captación de glucosa y aumento de la conversión de glucosa a lactosa (fermentación) mediante glucólisis. Este fenómeno, que se llama *efecto Warburg* y también se llama *glucólisis aerobia*, se conoce desde hace muchos años (de hecho, Otto Warburg recibió el Premio Nobel en 1931 por su descubrimiento). Clínicamente, el «hambre de glucosa» de los tumores se utiliza para visualizar los tumores mediante la tomografía por emisión de positrones (PET), técnica en la cual los pacientes reciben una inyección de ^{18}F-fluorodesoxiglucosa, un derivado de la glucosa captado de forma preferente por las células tumorales (igual que sucede en los tejidos normales con división activa, como la médula). La mayor parte de los tumores son positivos en el PET y los que crecen con rapidez lo son mucho más.

El descubrimiento de Warburg se olvidó durante muchos años, pero en la última década el metabolismo se ha convertido en una de las áreas más activas de investigación en cáncer. Las vías metabólicas (como las de transmisión de señales) en las células normales y cancerosas se siguen dilucidando y los detalles son complejos, pero en la base del efecto Warburg radica una sencilla pregunta: ¿qué ventajas consiguen las células cancerosas al emplear una glucólisis anaerobia en teoría ineficiente (que genera dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa) en lugar de la fosforilación oxidativa (que produce hasta 36 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa)? A la hora de responder esta duda, es importante recordar que las células normales que proliferan con rapidez, como los tejidos embrionarios y los linfocitos en las respuestas inmunitarias, también utilizan la fermentación aerobia. Por tanto, el «metabolismo Warburg» no es específico del cáncer, sino que se trata de una propiedad general de las células en crecimiento, que se vuelve «fija» en las cancerosas.

La respuesta a este acertijo es sencilla: **la glucólisis aerobia dota a las células tumorales que se dividen con rapidez de productos metabólicos intermedios necesarios para la síntesis de los componentes celulares, algo que no hace la fosforilación oxidativa mitocondrial.** Es fácil comprender por qué las células en crecimiento utilizan la glucólisis aerobia si se recuerda que las células tienen en ese momento estrictas exigencias biosintéticas; deben duplicar todos los componentes celulares, el ADN, el ARN, las proteínas, los lípidos y los orgánulos, antes de poder dividirse y generar dos células

booksmedicos.org

hijas. Aunque la fosforilación oxidativa genera abundante ATP, no produce moléculas de carbono necesarias para crear los componentes celulares precisos para el crecimiento (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos). Incluso las células que no están creciendo de forma activa deben derivar algunos de los productos intermedios del metabolismo de la fosforilación oxidativa para poder sintetizar macromoléculas necesarias para el mantenimiento celular.

Por el contrario, en las células que crecen de forma activa solo un pequeño porcentaje de la glucosa celular se deriva a la vía de la fosforilación oxidativa, de forma que por cada molécula de glucosa que se metaboliza se producen en promedio unas cuatro moléculas de ATP. Parece que este equilibrio (muy sesgado hacia la fermentación aerobia con una pizca de fosforilación oxidativa) consigue un «punto dulce» metabólico para un crecimiento óptimo. Por tanto, las células en crecimiento dependen del metabolismo mitocondrial, pero la función principal de las mitocondrias en las células en crecimiento no será generar ATP, sino realizar las reacciones que generan productos intermedios del metabolismo que pueden derivarse y emplearse como precursores para la síntesis de los ladrillos celulares. Por ejemplo, para sintetizar lípidos se necesita acetil-CoA, y este se sintetiza principalmente en las células en crecimiento a partir de productos intermedios, como el citrato que se genera en las mitocondrias.

¿Cómo se produce esta profunda reprogramación del metabolismo (efecto Warburg) en las células en crecimiento normales y malignas? Como cabía suponer, **esta reprogramación metabólica se consigue mediante cascadas de señales distales a los receptores de los factores de crecimiento, que son exactamente las mismas desreguladas por mutaciones en los oncogenes y genes supresores de tumores en los cánceres.** Por tanto, aunque en las células normales que se dividen con rapidez la glucólisis aerobia se interrumpe cuando el tejido deja de crecer, en las células cancerosas esta reprogramación persiste por la acción de los oncogenes y la pérdida de función de los genes supresores de tumores. Algunos de los puntos más importantes en esta conversación cruzada entre los factores transmisores de señales procrecimiento y el metabolismo celular se resumen en la figura 6.23 e incluyen:

- *Transmisión de señales por los receptores de factores de crecimiento.* Además de transmitir señales de crecimiento al núcleo, las señales generadas por los receptores de factores de crecimiento también influyen sobre el metabolismo porque regulan al alza la captación de glucosa e inhiben la actividad de la piruvato cinasa, que cataliza el último paso de la vía glucolítica, la conversión del fosfoenolpiruvato a piruvato. Esto genera un efecto dique que permite la acumulación de intermedios proximales de la glucólisis, que son derivados para la síntesis de ADN, ARN y proteínas.
- *Transmisión de señales por RAS.* Las señales distales de RAS regulan al alza la actividad de los transportadores de glucosa y de múltiples enzimas glucolíticas, de forma que aumentan la glucólisis, fomentan el paso de los productos intermedios mitocondriales a las vías que conducen a la síntesis de lípidos y estimulan los factores necesarios para la síntesis de proteínas.
- *MYC.* Como se comentó anteriormente, las vías procrecimiento regulan al alza la expresión del factor de transcripción MYC, que organiza cambios en la expresión de genes

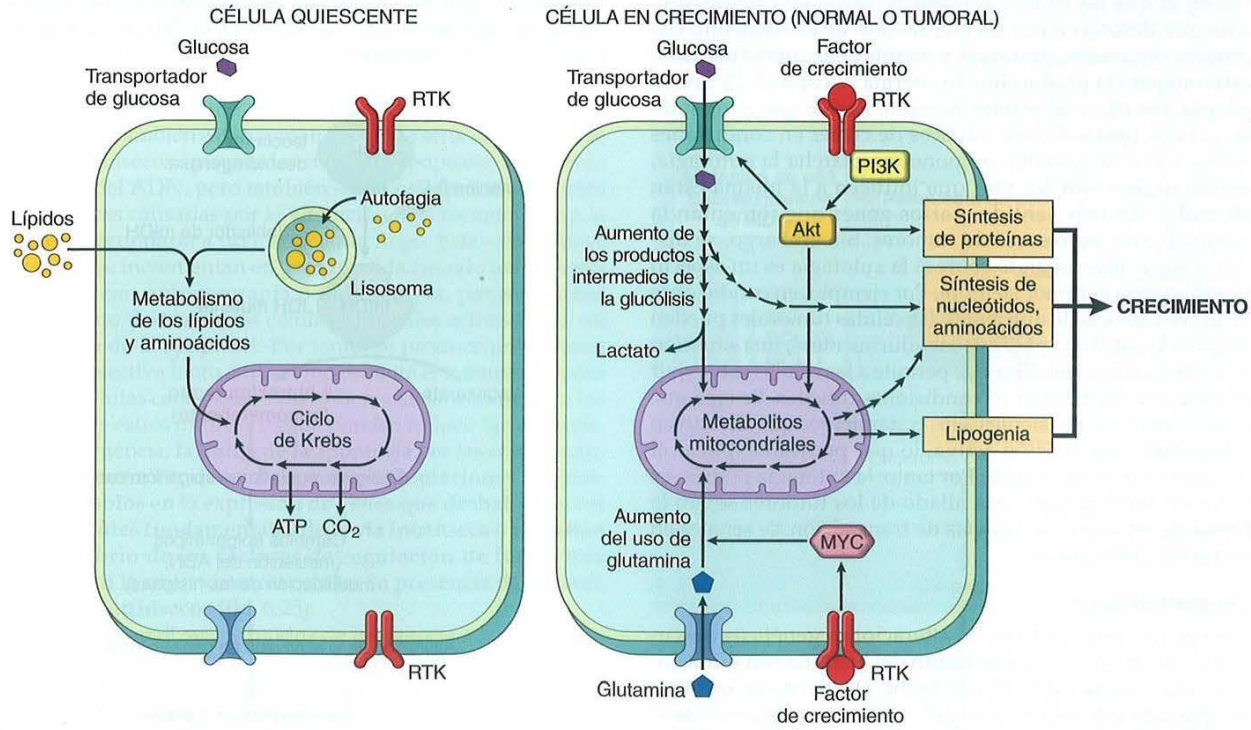


Figura 6.23 Metabolismo y crecimiento celular. Las células quiescentes dependen principalmente del ciclo de Krebs para producir ATP; si se someten a ayuno, se induce la autofagia (autoingesta) para aportar una fuente de combustible. Cuando se estimulan por factores de crecimiento, las células normales regulan al alza de forma importante la captación de glucosa y glutamina, que aportan fuentes de carbono para la síntesis de nucleótidos, proteínas y lípidos. En los cánceres, las mutaciones oncógenas que afectan a las vías de transmisión de señales de los factores de crecimiento y otros factores clave, como MYC, desregulan estas vías metabólicas, alteración que se denomina *efecto Warburg*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que permiten el metabolismo anaerobio y el crecimiento celular. Entre los genes regulados por MYC se incluyen los correspondientes a varias enzimas glucolíticas y la glutaminasa, que se necesita para que las mitocondrias utilicen la glutamina, una fuente clave de moléculas de carbono necesarias para la síntesis de los componentes celulares.

La otra cara de la moneda es que los supresores de tumores suelen inhibir las vías metabólicas que fomentan el crecimiento. Ya se ha comentado el efecto de «freno» que los supresores de tumores NF1 y PTEN ejercen sobre las señales distales de los receptores de factores de crecimiento y RAS, lo que permite contrarrestar el efecto Warburg. De hecho, puede que muchos (e incluso quizá todos) los supresores de tumores que inducen una parada del crecimiento supriman el efecto Warburg. Por ejemplo, p53, que parece el supresor de tumores más importante, regula al alza unos genes diana que de forma colectiva inhiben la captación de glucosa, la glucólisis, la lipogenia y la síntesis de NADPH (un cofactor clave necesario para la síntesis de macromoléculas). Por tanto, cada vez es más evidente que las funciones de muchas oncoproteínas y supresores de tumores están estrechamente imbricadas con el metabolismo celular.

Además del efecto Warburg, existen otras dos relaciones entre el metabolismo y el cáncer con suficiente importancia para merecer una breve mención, la autofagia y una serie poco frecuente de mutaciones oncógenas que determinan la formación de *oncometabolitos*, pequeñas moléculas que parecen contribuir directamente al estado transformado.

Autofagia

La *autofagia* es un estado de grave deficiencia de nutrientes, en el que las células no solo detienen su crecimiento, sino que destruyen por un mecanismo de canibalismo sus propios orgánulos, proteínas y membranas como fuente de carbono para la producción de energía (v. capítulo 2). Si esta adaptación falla, las células mueren. Parece que a menudo las células tumorales son capaces de crecer en condiciones ambientales marginales sin poner en marcha la autofagia, lo que sugiere que las vías que inducen a la misma están alteradas. En este sentido, varios genes que fomentan la autofagia son supresores de tumores. Sin embargo, se discute y sigue investigando sobre si la autofagia es un aspecto negativo para el tumor siempre. Por ejemplo, en condiciones de grave carencia de nutrientes, las células tumorales pueden emplear la autofagia para quedar «durmientes», una situación de hibernación metabólica que permite a las células sobrevivir durante mucho tiempo en condiciones difíciles. Se cree que estas células son resistentes a los tratamientos que destruyen a las células en división activa, lo que podrían explicar el fracaso de los tratamientos. Por tanto, la autofagia podría ser tanto un enemigo como un aliado de los tumores según la forma de «conectarse» las vías de transmisión de señales en un tumor determinado.

Oncometabolismo

Otro grupo sorprendente de alteraciones genéticas descubiertas mediante la secuenciación del genoma son mutaciones en las enzimas del ciclo de Krebs. Dentro de las mismas, las que más interés han generado son las mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa (IDH), porque han revelado un nuevo mecanismo de la oncogenia llamado *oncometabolismo* (fig. 6.24).

Los pasos propuestos para la vía oncogénica de la IDH son los siguientes:

- La IDH adquiere una mutación que produce un cambio de aminoácido específico en residuos del sitio activo de la enzima. En consecuencia, la proteína mutada pierde su capacidad de funcionar como una isocitrato deshidrogenasa y adquiere una nueva actividad enzimática, que cataliza la producción de 2-hidroxiglutarato (2-HG).
- A su vez, 2-HG se comporta como inhibidor de varias otras enzimas miembros de la familia TET, incluida TET2.
- TET2 es uno de los distintos factores que regulan la metilación del ADN, que como recordará es una modificación epigenética que controla la expresión génica normal y con frecuencia se altera en el cáncer. Según este modelo, la pérdida de la actividad de TET2 produce patrones anormales de metilación del ADN.
- A su vez, la metilación anormal del ADN causa un error en la expresión de los genes del cáncer conocidos en este momento, lo que estimula la transformación celular y la oncogenia.

Por tanto, según este escenario, la IDH mutada se comporta como una oncoproteína porque produce 2-HG, que se considera un *oncometabolito* prototipo. Las mutaciones oncógenas de IDH se han descrito ya en diversos tipos de cánceres, incluido un porcentaje importante de colangiocarcinomas, gliomas, leucemias agudas mieloides y sarcomas. Es importante desde una perspectiva clínica que, dado que las proteínas IDH mutadas tienen una estructura alterada, se ha conseguido desarrollar fármacos que inhiben la IDH mutada, pero no la normal. Estos fármacos se están estudiando en la actualidad en pacientes oncológicos y han obtenido respuestas terapéuticas prometedoras. Esta historia en marcha es un notable ejemplo de cómo una mejor comprensión de los mecanismos oncógenos puede conducir al desarrollo de fármacos antineoplásicos totalmente nuevos.

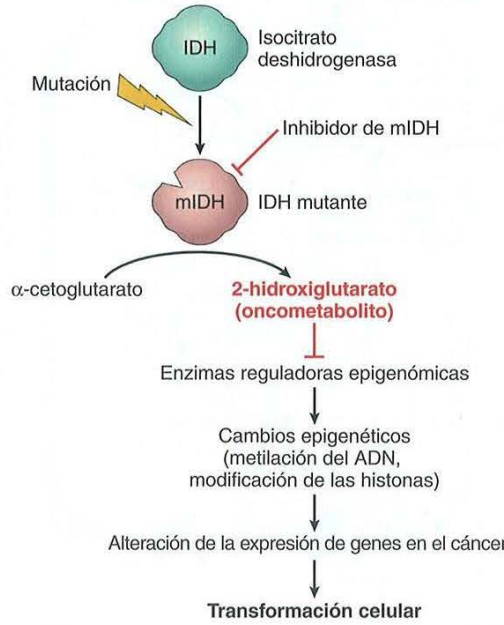


Figura 6.24 Acción propuesta para el oncometabolito 2-hidroxiglutarato (2-HG) en las células cancerosas con mutaciones de isocitrato deshidrogenasa (mIDH).

booksmedicos.org

RESUMEN

ALTERACIONES DEL METABOLISMO CELULAR

- El metabolismo Warburg es una forma de metabolismo procrecimiento que favorece la glucólisis por encima de la fosforilación oxidativa. Se induce en las células normales mediante la exposición a factores de crecimiento y se fija en las células tumorales por la acción de determinadas mutaciones conductoras.
- Muchas oncoproteínas (RAS, MYC, receptores de los factores de crecimiento mutados) inducen o contribuyen al metabolismo Warburg y muchos supresores de tumores (PTEN, NF1, p53) se oponen al mismo.
- El estrés puede inducir el consumo de sus propios componentes por las células, en el proceso llamado *autofagia*. Las células cancerosas pueden acumular mutaciones para evitar la autofagia o pueden corromper el proceso para aportar nutrientes que permitan el crecimiento y la supervivencia mantenidos.
- Algunas oncoproteínas, como la IDH mutada, actúan porque aumentan la formación de «oncometabolitos» que modifican el epigenoma, determinando así cambios en la expresión génica con efectos oncógenos.

Escape de la muerte celular

Las células tumorales suelen contener mutaciones en los genes reguladores de la apoptosis, lo que las hacen resistentes a la muerte celular. Como se comentó en el capítulo 2, la apoptosis o muerte celular regulada es un desmantelamiento ordenado de las células en sus componentes, que posteriormente son consumidos de forma eficiente por las células vecinas y los fagocitos profesionales sin estimular inflamación. Recuerde que existen dos vías que culminan en la apoptosis: la vía extrínseca, activada por los receptores de muerte FAS y FAS-ligando, y la vía intrínseca (llamada también *vía mitocondrial*), que se inicia por alteraciones como la pérdida de factores de crecimiento y las lesiones del ADN. Las células cancerosas también están sometidas a una serie de factores de estrés intrínsecos, que pueden iniciar la apoptosis, sobre todo la lesión del ADN, pero también son sensibles a alteraciones metabólicas causadas por la alteración del crecimiento y a la hipoxia secundaria a un insuficiente riego. Estas situaciones de estrés se incrementan en gran medida cuando los tumores se tratan con quimioterapia o radioterapia, porque ambos tratamiento destruyen las células tumorales activando la vía intrínseca de la apoptosis. Por tanto, se produce una intensa presión selectiva tanto antes como durante el tratamiento para que las células cancerosas desarrollen resistencias frente a los factores de estrés intrínsecos que pueden inducir la apoptosis. En consecuencia, **la huida de la apoptosis por las células cancerosas ocurre fundamentalmente por mutaciones adquiridas y cambios en la expresión de genes que deshabilitan los componentes fundamentales de la vía intrínseca o reajustan el equilibrio de los factores de regulación de forma que favorezcan la supervivencia celular en presencia de factores de estrés intrínsecos** (fig. 6.25).

Antes de analizar los modos de resistencia a la apoptosis, se debe revisar de forma breve la vía intrínseca. La activación de la misma determina la permeabilización de la membrana externa mitocondrial y la liberación de moléculas, como el citocromo c, que inician la apoptosis. La integridad de la membrana externa mitocondrial viene determinada por un delicado equilibrio entre los miembros pro- y anti-apoptósicos de la familia de proteínas BCL2. Las proteínas proapoptósicas BAX y BAK son necesarias para la apoptosis y fomentan de forma directa la permeabilización de la mitocondria. Esta acción se inhibe por los miembros antiapoptósicos de esta familia, ejemplos de los cuales son BCL2, BCL-XL y MCL1. Un tercer grupo de proteínas, que se llaman «proteínas solo BH3» y que incluyen BAD, BID y PUMA, alteran el equilibrio entre los miembros pro- y antiapoptósicos de esta familia porque neutralizan las acciones de proteínas antiapoptósicas, como BCL2 y BCL-XL, estimulando de este modo la apoptosis. Cuando la suma total de todas las proteínas solo BH3 «supera» a los factores protectores BCL2/BCL-XL, se produce la activación de BAX y BAK y se forman poros en la membrana mitocondrial. Estos poros permiten la fuga del citocromo c mitocondrial hacia el citosol, donde se une a APAF-1 y activa la caspasa 9, que a su vez degrada y activa las caspasas ejecutoras, como la caspasa 3. Otro grupo de factores que actúan como reguladores negativos de la vía intrínseca se llaman *inhibidores de las proteínas apoptósicas (IAP)*, que se ligan a la caspasa 9 y evitan la apoptosis.

Dentro de este marco, es posible ilustrar los principales mecanismos mediante los cuales las células cancerosas eluden la apoptosis (v. fig. 6.25). Estos involucran principalmente a p53, el componente clave de los pasos iniciales de la vía intrínseca, y también un aumento de expresión de los miembros antiapoptósicos de la familia BCL2.

- *Pérdida de la función de TP53*. Como se comentó antes, *TP53* suele estar mutado en los cánceres en el momento

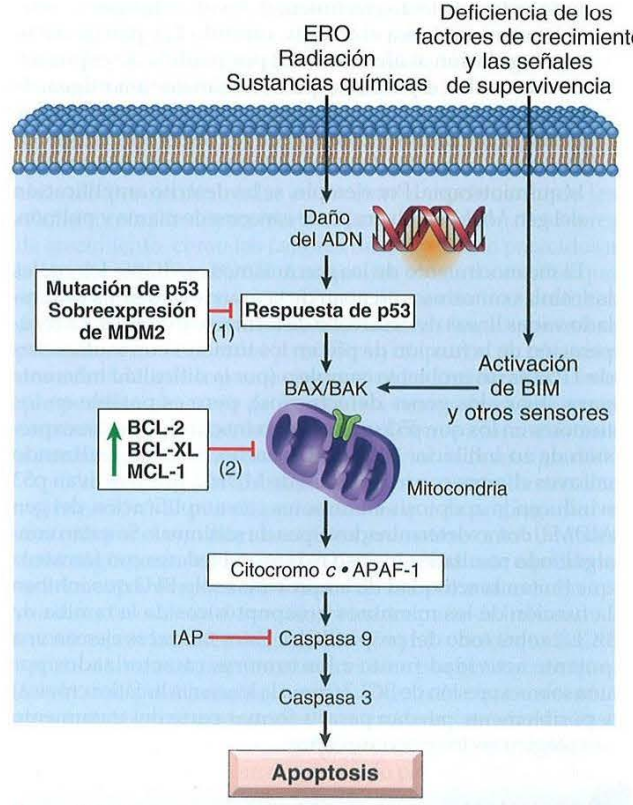


Figura 6.25 Vía intrínseca de la apoptosis y principales mecanismos empleados por las células tumorales para escapar de la muerte celular. **(1)** Pérdida de p53 por mutación o antagonismo por MDM2. **(2)** Reducción de la salida de citocromo *c* de las mitocondrias como consecuencia de una regulación al alza de los factores antiapoptósicos, como BCL2, BCL-XL y MCL-1. *IAP*, inhibidor de la apoptosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del diagnóstico y la frecuencia de mutaciones de este tipo es incluso más elevada en los tumores que recidivan tras el tratamiento. Además de las mutaciones de *TP53*, otras lesiones presentes en el cáncer alteran de forma indirecta la función de p53, sobre todo la amplificación de *MDM2*, que codifica un inhibidor de p53. La pérdida de función de p53 impide la regulación al alza de PUMA, un miembro solo BH3 proapoptósico de la familia de BCL2, que es una diana directa de p53. En consecuencia, las células sobreviven a unos grados de lesión del ADN y estrés celular que deberían provocarles la muerte.

- *Sobreexpresión de los miembros antiapoptósicos de la familia de BCL2.* La sobreexpresión de BCL2 es un acontecimiento frecuente que consigue proteger a las células tumorales frente a la apoptosis y se produce por varios mecanismos. Uno de los ejemplos mejor comprendidos corresponde al linfoma folicular (v. capítulo 12), un tumor de los linfocitos B que contiene una translocación característica (14;18)(q32;q21) que causa la fusión de *BCL2* (localizado en 18q21) con el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas transcripcionalmente activo (localizado en 14q32). El exceso resultante de BCL2 protege a los linfocitos de la apoptosis y les permite sobrevivir durante períodos de tiempo anormalmente prolongados, lo que se traduce en una acumulación mantenida de linfocitos B con la consiguiente aparición de linfoadenopatías. Dado que los linfomas foliculares que sobreexpresan BCL2 se originan más por una menor muerte celular que por una proliferación explosiva de las células, suelen ser lesiones indolentes (de lento crecimiento). En otros tumores, como la leucemia linfática crónica (v. capítulo 12), parece existir una regulación al alza de BCL2 por pérdida de expresión de micro-ARN específicos, que normalmente amortiguan la expresión de BCL2. Existen otros muchos mecanismos que determinan la sobreexpresión de los miembros antiapoptósicos de la familia de BCL2, sobre todo en la resistencia a la quimioterapia. Por ejemplo, se ha descrito amplificación del gen *MCL1* en un grupo de cánceres de mama y pulmón.

El reconocimiento de los mecanismos mediante los cuales las células cancerosas escapan de la muerte celular ha estimulado varias líneas de desarrollo de fármacos dirigidos. La recuperación de la función de p53 en los tumores con mutaciones de *TP53* es un problema complejo (por la dificultad inherente para «fijar» los genes defectuosos), pero es posible en los tumores en los que p53 se encuentra inactivo por sobreexpresión de su inhibidor MDM2. De hecho, se están realizando ensayos clínicos con inhibidores de MDM2, que reactivan p53 e inducen la apoptosis en tumores con amplificación del gen *MDM2*, como determinados tipos de sarcomas. Se están consiguiendo resultados incluso más prometedores con fármacos que imitan la actividad de las proteínas solo BH3 que inhiben la función de los miembros proapoptósicos de la familia de BCL2, sobre todo del propio BCL2. Estos fármacos ejercen una potente actividad frente a los tumores caracterizados por una sobreexpresión de BCL2 (como la leucemia linfática crónica) y posiblemente puedan pasar a formar parte del tratamiento oncológico en los próximos años.

RESUMEN

ESCAPE DE LA APOPTOSIS

- Para escapar de la muerte celular, los cánceres suelen mostrar alteraciones adquiridas que interfieren en la vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis.
- Las alteraciones más frecuentes son una pérdida de función de p53, por mutaciones de *TP53* o sobreexpresión del inhibidor de p53 MDM2.
- Otros cánceres se escapan de la muerte celular mediante la sobreexpresión de miembros antiapoptósicos de la familia de BCL2, como BCL2, BCL-XL y MCL1, que protegen a las células de la acción de BAX y BAK, los miembros proapoptósicos de la familia BCL2.
- En una gran mayoría de los linfomas foliculares B, las concentraciones de BCL2 son elevadas por la translocación (14;18) que fusiona el gen *BCL2* con elementos reguladores del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.
- Los inhibidores de MDM2 (que activan p53) y los inhibidores de los miembros de la familia de BCL2 inducen la muerte de las células tumorales por estimulación de la vía intrínseca de la apoptosis y se están desarrollando como agentes terapéuticos.

Potencial ilimitado para la replicación (inmortalidad)

Las células tumorales, a diferencia de las normales, pueden tener una replicación ilimitada. Como se comentó antes al hablar del envejecimiento celular (v. capítulo 2), la mayor parte de las células humanas normales tienen una capacidad de sufrir 70 duplicaciones como máximo. Posteriormente, las células pierden la capacidad de división y entran en la senescencia replicativa. Este fenómeno se ha explicado por un acortamiento progresivo de los telómeros en los extremos de los cromosomas.

Los telómeros muy erosionados son reconocidos por la maquinaria de reparación del ADN como roturas de la doble cadena del ADN, con la consiguiente parada del ciclo celular y la senescencia celular, mediadas por *TP53* y *RB*. En las células que tienen una alteración de *TP53* o *RB* por mutaciones, se activa la vía de unión de extremos no homólogos en un intento de último recurso para salvar a la célula, que une los extremos acortados de los dos cromosomas.

Este sistema de reparación activado de forma inadecuada genera cromosomas dicéntricos, que se separan en la anafase y provocan nuevas roturas en el ADN bicatenario. La consiguiente inestabilidad genómica como consecuencia de estos ciclos de formación de puentes-fusión-rotura repetidos acaba ocasionando una catástrofe mitótica, que se caracteriza por una apoptosis masiva.

Por consiguiente, los tumores que tienen capacidad de crecer de forma indefinida no lo consiguen exclusivamente por la pérdida de los límites al crecimiento, sino que deben evitar tanto la senescencia celular como la catástrofe mitótica (fig. 6.26). Si, durante una crisis, la célula consigue reactivar la telomerasa, se interrumpirá el ciclo formación de puente-fusión-rotura y la célula escapará de la muerte. Sin embargo, durante este período de inestabilidad genómica que antecede a la activación de la telomerasa, se podrían acumular numerosas mutaciones, lo que facilita que la célula se oriente hacia la malignidad. La telomerasa, que está activa en las células madre normales, suele estar ausente o en concentraciones muy bajas en la mayor parte de las células somáticas. Por el contrario, en prácticamente todos los tipos de cáncer se produce un mantenimiento de los telómeros. En un 85-95% de ellos esto se debe a la regulación al alza de la enzima telomerasa. Unos pocos tumores emplean otros mecanismos, que se llaman *elongación alternativa de los telómeros*, que dependen de la recombinación del ADN.

Es interesante observar que, en un estudio sobre la progresión de adenoma de colon a adenocarcinoma de colon, las lesiones precoces muestran un alto grado de inestabilidad genómica

booksmedicos.org

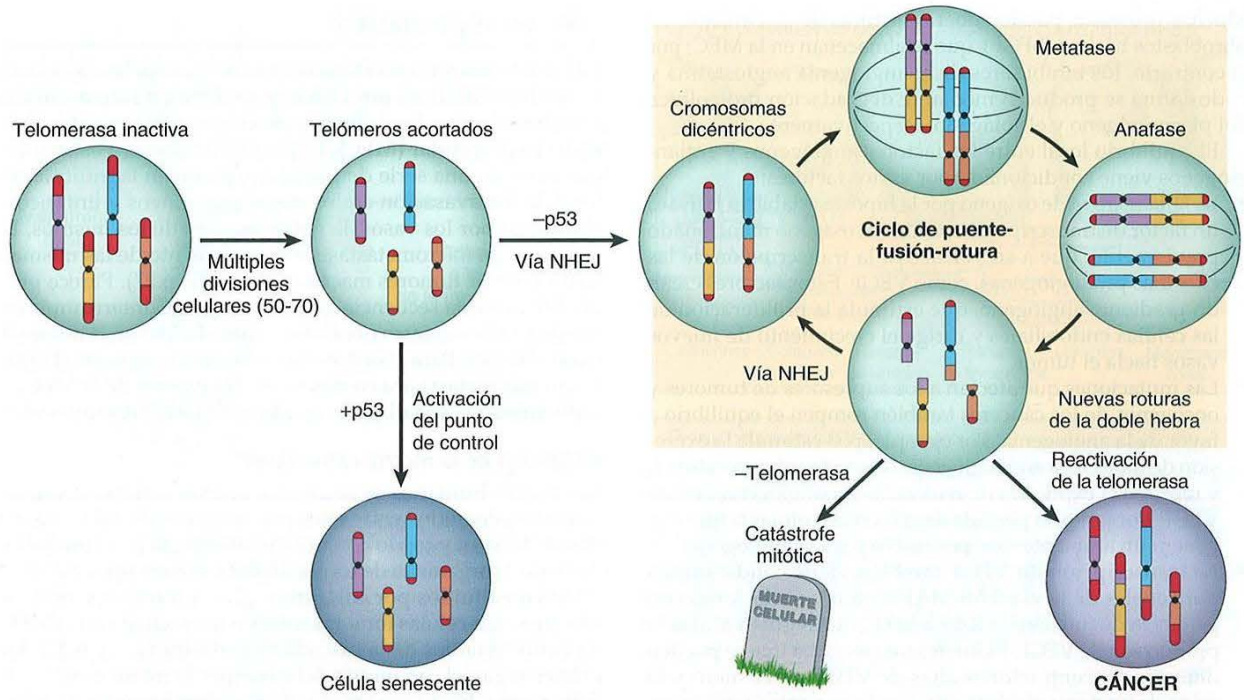


Figura 6.26 Evasión de las células de la senescencia replicativa y catástrofe mitótica causada por el acortamiento de los telómeros.

con baja expresión de telomerasas, mientras que las lesiones malignas presentan cariotipos complejos con una alta actividad telomerasa, lo que es compatible con un modelo de oncogenia dependiente de los telómeros en el cáncer humano. Parece de este modo que una proliferación no regulada en los tumores incipientes causa un acortamiento de los telómeros, al que sigue una inestabilidad cromosómica con acumulación de mutaciones. Si se produce en ese momento una reactivación de la telomerasa en estas células, los telómeros se ampliarán y estas mutaciones quedarán fijas, contribuyendo al crecimiento tumoral.

RESUMEN

POTENCIAL ILIMITADO PARA LA REPLICACIÓN (INMORTALIDAD)

- En las células normales, que no expresan telomerasa, los telómeros acortados generados por la división celular acaban activando los puntos de control del ciclo celular, lo que se traduce en la senescencia de la célula y limita el número de divisiones que puede sufrir cada célula.
- Cuando las células tienen alteraciones en estos puntos de control, las vías de reparación del ADN se activan inadecuadamente por el acortamiento de los telómeros, lo que se traduce en una inestabilidad masiva de los cromosomas y una crisis mitótica.
- Las células tumorales reactivan la telomerasa, lo que les permite escapar de la catástrofe mitótica y conseguir la inmortalidad.

Angiogenia mantenida

Aunque un tumor sólido tenga todas las alteraciones genéticas necesarias para su malignización, no puede aumentar su tamaño más de 1-2 mm de diámetro salvo que pueda inducir angiogenia. Igual que sucede en los tejidos normales, los tumores necesitan aporte de oxígeno y nutrientes y también eliminar los productos de desecho; parece que el límite de 1-2 mm se corresponde con la máxima distancia de difusión del oxígeno, los nutrientes y los desechos para llegar o salir de los vasos. Los cánceres que crecen estimulan la neoangiogenia, proceso en el cual se forman gemaciones de vasos a partir de los capilares preexistentes. La neovascularización tiene un efecto doble sobre el crecimiento tumoral: la perfusión aporta los nutrientes y el oxígeno necesarios y las células endoteliales neoformadas estimulan el crecimiento de las células tumorales adyacentes mediante la secreción de factores de crecimiento, como los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF) y PDGF. Aunque los vasos tumorales que se generan consiguen aportar nutrientes y eliminar desechos de forma eficiente, no son totalmente normales; los vasos son porosos y están dilatados y muestran un patrón de conexión desordenado, que se puede observar en las angiografías. Dado que permite el acceso de las células tumorales a los vasos anormales, la angiogenia también contribuye a las metástasis y por eso se considera un aspecto esencial de la malignidad.

¿Cómo consiguen los tumores en crecimiento desarrollar su irrigación? El paradigma actual es que **la angiogenia se controla por el equilibrio entre los promotores e inhibidores de la angiogenia: en los tumores angiógenos este equilibrio se encuentra desplazado a favor de los promotores.** En las primeras fases de su desarrollo, la mayor parte de los tumores humanos no inducen angiogenia. Cuando no disponen de aporte de nutrientes, los tumores son pequeños o se quedan *in situ*, posiblemente durante años, hasta que un *cambio angiógeno* termina este estado de quiescencia vascular. La base molecular de este cambio angiógeno implica un aumento de la producción de factores angiógenos y/o pérdida de inhibidores angiógenos. Estos factores pueden producirlos las propias células tumorales o células inflamatorias (p. ej., macrófagos) o células estromales residentes (p. ej., fibroblastos asociados al tumor). Las proteasas, que pueden estar elaboradas por las células tumorales o por las células estromales en respuesta al tumor, también están implicadas en la regulación del equilibrio entre los factores angiógenos y antiangiógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Muchas proteasas pueden liberar factores de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), que se almacenan en la MEC; por el contrario, los inhibidores de la angiogenia angiostatina y endostatina se producen mediante degradación proteolítica del plasminógeno y el colágeno, respectivamente.

El equilibrio local entre los factores angiógenos y antiangiógenos viene condicionado por varios factores:

- La falta relativa de oxígeno por la hipoxia estabiliza HIF-1α, un factor de transcripción sensible al oxígeno mencionado previamente, que a su vez activa la transcripción de las citocinas proangiógenas, como VEGF. Estos factores crean un gradiente angiógeno, que estimula la proliferación de las células endoteliales y dirige el crecimiento de nuevos vasos hacia el tumor.
- Las mutaciones que afectan a los supresores de tumores y oncogenes de los cánceres también rompen el equilibrio a favor de la angiogenia. Por ejemplo, p53 estimula la expresión de moléculas antiangiógenas, como trombospondina 1, y reprime la expresión de moléculas proangiógenas, como VEGF. Por tanto, la pérdida de p53 en las células tumorales genera un ambiente más permisivo para la angiogenia.
- La transcripción de VEGF también viene condicionada por señales de la vía RAS-MAP cinasa y mutaciones con ganancia de función de *RAS* o *MYC*, que regulan al alza la producción de VEGF. Es interesante recordar que se pueden detectar concentraciones altas de VEGF en el suero y la orina de un porcentaje importante de pacientes con cáncer.

La noción de la importancia de la angiogenia para que los tumores sólidos alcancen un tamaño significativo clínicamente ha dado un potente impulso al desarrollo de agentes terapéuticos que bloquean la angiogenia. Estos fármacos se han convertido ya en parte de las herramientas que los oncólogos emplean frente al cáncer; un ejemplo clave es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad de VEGF y está aprobado para uso en múltiples cánceres. Sin embargo, los inhibidores de la angiogenia no han sido tan eficaces como se esperaba inicialmente; pueden prolongar la vida, pero en general pocos meses y con un coste muy elevado. No están todavía claros los mecanismos que explican la persistencia y, en último término, la progresión de los cánceres a pesar del tratamiento con inhibidores de la angiogenia. El modesto beneficio de los tratamientos de este tipo ilustra la naturaleza perniciosa de los cánceres avanzados, que pueden incluso escaparse de tratamientos dirigidos frente a las células estromales de soporte, como las endoteliales. Solo será posible mejorar esta situación conociendo mejor las «vías de escape» que permiten a las células cancerosas evitar los efectos de los inhibidores de la angiogenia que actualmente se emplean.

RESUMEN

ANGIOGENIA MANTENIDA

- La vascularización de los tumores es esencial para el crecimiento y se controla por el equilibrio entre los factores angiógenos y antiangiógenos producidos por el tumor y las células estromales.
- La hipoxia activa la angiogenia mediante las acciones de HIF-1α sobre la transcripción del factor proangiógeno VEGF.
- Otros muchos factores regulan la angiogenia, como p53, que induce la síntesis del inhibidor de la misma trombospondina 1, o RAS, MYC y la vía de MAPK que regulan al alza la expresión de VEGF y estimulan de este modo la angiogenia.
- Se emplean inhibidores de VEGF como tratamiento de una serie de cánceres avanzados y prolongan la evolución, pero no curan.

Infiltración y metástasis

La infiltración y las metástasis son las principales causas de la morbimortalidad por cáncer y se deben a interacciones complejas entre las células cancerosas y estromales y la matriz extracelular (MEC). Es posible fragmentar estas interacciones en una serie de pasos que incluyen la infiltración local, la intravasación en los vasos sanguíneos y linfáticos, el tránsito por los vasos, la extravasación de los mismos, la aparición de micrometástasis y el crecimiento de las mismas hasta generar tumores macroscópicos (fig. 6.27). Parece predecible que esta secuencia de pasos se pueda interrumpir en cualquiera de sus fases por factores vinculados con el huésped o con el tumor. Para abordar este comentario, se puede dividir la cascada metastásica en dos fases: 1) invasión de la MEC, y 2) diseminación vascular y acogimiento de las células tumorales.

Infiltración de la matriz extracelular

Los tejidos humanos se organizan en una serie de compartimentos separados entre ellos por dos tipos de MEC: membranas basales y tejido conjuntivo intersticial (v. capítulo 1). Aunque se organizan de forma distinta, ambos tipos de MEC están constituidos por colágenos, glucoproteínas y proteoglucanos. Las células tumorales deben interactuar con la MEC en varios estadios de la cascada metastásica (v. fig. 6.27). En primer lugar, el carcinoma debe romper la membrana basal subyacente, luego cruzar el tejido conjuntivo intersticial y, al final, acceder a la circulación tras atravesar la membrana basal vascular. Este proceso se repite en sentido contrario cuando los émbolos de células tumorales se extravasan en un lugar alejado. La invasión de la MEC inicia una cascada metastásica y se trata de un proceso activo que se puede dividir en varios pasos secuenciales (fig. 6.28):

- *Aflojamiento de las conexiones intercelulares entre las células tumorales.* Como se ha comentado antes, las E-cadherinas sirven como pegamentos intercelulares y sus porciones citoplásmicas se unen a la β-catenina (v. fig. 6.22). Las moléculas de E-cadherina adyacentes mantienen unidas a las células; además, como ya se ha comentado, la E-cadherina puede transmitir señales que se oponen al crecimiento porque secuestra la β-catenina. La función de la E-cadherina se pierde en casi todos los cánceres epiteliales, por inactivación de los genes de la misma mediante mutaciones, activación de los genes de la β-catenina o expresión inadecuada de los factores de transcripción SNAIL y TWIST, que suprimen la expresión de E-cadherina.
- *Degradación local de la membrana basal y el tejido conjuntivo intersticial.* Las células tumorales pueden secretar enzimas proteolíticas ellas mismas o inducir la elaboración de proteasas por las células estromales (p. ej., fibroblastos y células inflamatorias). Muchas proteasas distintas, como las metaloproteinasas de matriz (MMP), la catepsina D y el activador del plasminógeno urocinasa, se han vinculado con la invasión tumoral. Las MMP regulan la invasión tumoral no solo mediante la remodelación de los componentes insolubles de la membrana basal y la matriz intersticial, sino también por la liberación de los factores de crecimiento secuestrados por la MEC, que tienen efectos angiógenos, quimiotácticos y promotores del crecimiento. Por ejemplo, la MMP-9 es una gelatinasa que degrada el colágeno de tipo IV de la membrana nasal epitelial y vascular y también estimula la liberación de VEGF de la reserva secuestrada en la MEC. Los tumores benignos de la mama, el colon o el estómago tienen poca actividad de colagenasa de tipo IV, mientras que sus equivalentes malignos sobreexpresan esta enzima. Las concentraciones

booksmedicos.org

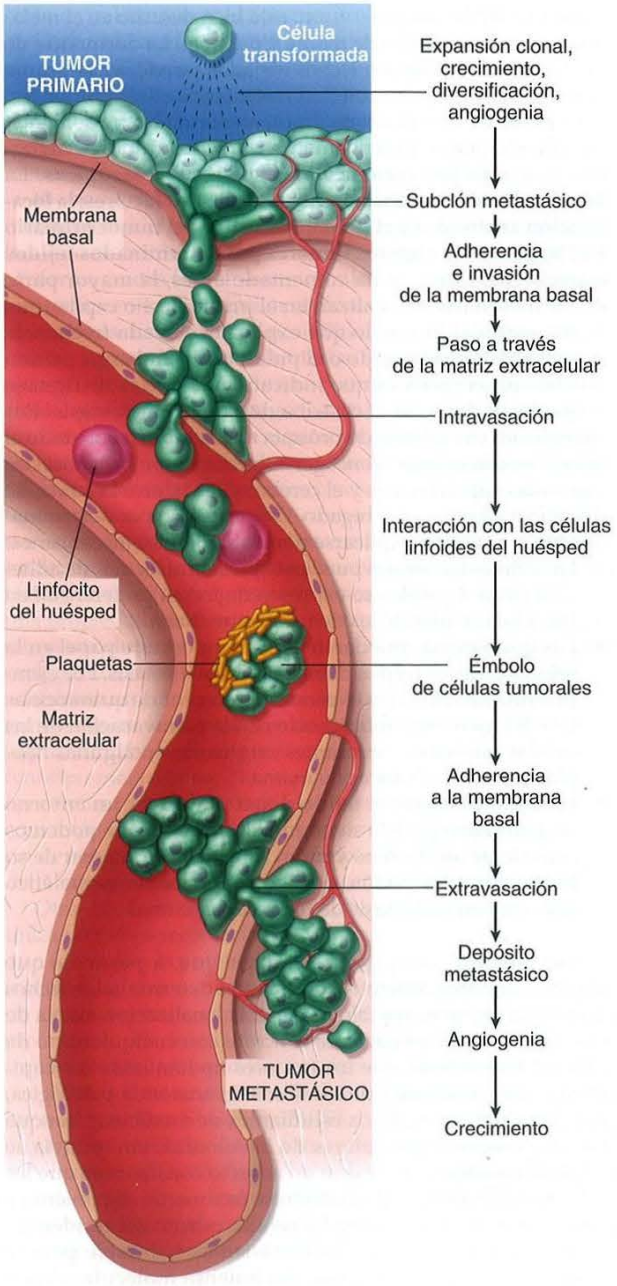


Figura 6.27 La cascada metastásica. Pasos secuenciales involucrados en la diseminación hematógena de un tumor.

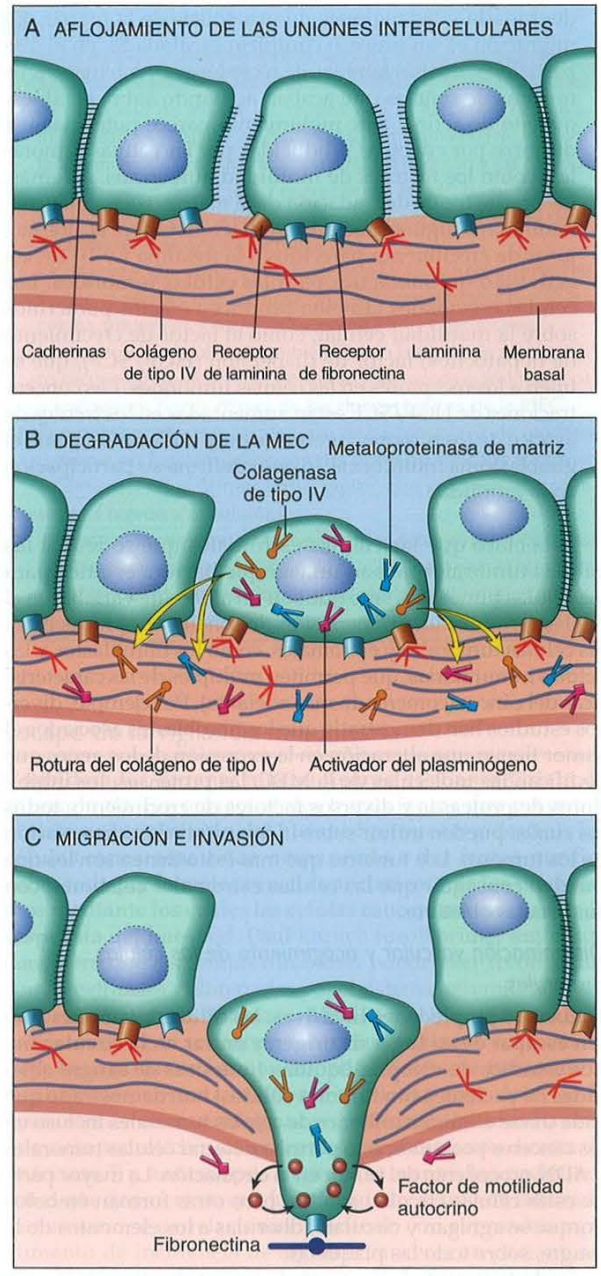


Figura 6.28 Secuencia de acontecimientos en la invasión de las membranas basales de los epitelios por las células tumorales. Las células tumorales se sueltan unas de otras por una menor adhesividad y atraen a las células inflamatorias. Las proteasas secretadas por las células tumorales e inflamatorias degradan la membrana basal. A continuación se produce la unión de las células tumorales a los sitios de unión generados mediante la proteólisis y la migración de las células tumorales.

de los inhibidores de metaloproteinasa se reducen de forma que el equilibrio se desplaza mucho hacia la degradación tisular. De hecho, se ha descrito sobreexpresión de MMP y otras proteasas en muchos tumores malignos.

- *Cambios en la unión de las células tumorales a las proteínas de la MEC.* Las células epiteliales normales tienen receptores, como las integrinas, para las lamininas y colágenos de la membrana basal, que se polarizan en su superficie basal; estos receptores contribuyen a mantener las células en un estado de reposo diferenciado. La pérdida de adhesión de las células normales induce la apoptosis, aunque (de forma no sorprendente) las células tumorales son resistentes a este tipo de muerte celular. Además, la propia matriz sufre cambios que fomentan la infiltración y las metástasis. Por ejemplo, la degradación de las proteínas de la membrana basal, el colágeno IV y la laminina por MMP-2 o MMP-9 genera nuevos sitios que se unen a los receptores en las células tumorales y estimulan su migración.
- La *locomoción* es el paso final de la infiltración, que empuja a las células tumorales a través de la membrana basal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

degradada y las regiones de proteólisis de la matriz. La migración es un proceso complejo escalonado, en el que participan muchas familias de receptores y proteínas transmisoras de señales que acaban actuando sobre el citoesqueleto de actina. Este movimiento parece potenciarse y dirigirse por citocinas producidas por las células tumorales, como los factores de motilidad autocrinos. Además, los productos de degradación de la matriz (p. ej., colágeno, laminina) y algunos factores de crecimiento (p. ej., los factores de crecimiento parecidos a la insulina I y II) tienen actividad quimiotáctica para las células tumorales. Las células estromales también producen efectos paracrinos sobre la motilidad celular, como el factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión (HGF/SCF), que se unen a los receptores en las células tumorales. Las concentraciones de HGF/SCF están aumentadas en los frentes de avance de los tumores cerebrales muy infiltrantes, como el glioblastoma multiforme, lo que confirma su participación en la motilidad.

Está claro que las células estromales que rodean a las células tumorales no son una simple barrera estática para las células tumorales, sino que son un ambiente variable en el cual se produce una transmisión de señales recíprocas entre las células tumorales y estromales, como los fibroblastos y las células inmunitarias, que permiten múltiples de las características del cáncer (comentado más adelante). Por ejemplo, diversos estudios han demostrado que los fibroblastos asociados al tumor tienen una alteración en la expresión de los genes que codifican las moléculas de la MEC, las proteasas, los inhibidores de proteasas y diversos factores de crecimiento, todos los cuales pueden influir sobre la invasión y la extravasación de los tumores. Los tumores que más éxito tienen son los que pueden conseguir que las células estromales colaboren con sus crueles objetivos.

Diseminación vascular y acogimiento de las células tumorales

Dadas sus propiedades invasivas, las células tumorales suelen escapar de su lugar de origen y entrar en la circulación. Los estudios de «biopsia líquida» (muestras de sangre obtenidas de pacientes con tumores sólidos) han demostrado que cada día se eliminan millones de células tumorales incluso en los cánceres pequeños; esto permite detectar células tumorales y ADN procedente del tumor en la circulación. La mayor parte de estas células circulan sueltas, pero otras forman émbolos porque se agregan y circulan adheridas a los elementos de la sangre, sobre todo las plaquetas.

Dada la facilidad de acceso de las células tumorales a la circulación, es evidente que su capacidad de salir de la misma, invadir y crecer hasta alcanzar un tamaño con repercusión clínica en otras regiones del cuerpo es (por suerte para el paciente) muy poco eficiente.

Parece que varios factores limitan el potencial metastásico de las células tumorales circulantes. Mientras se encuentran en la circulación, las células tumorales son vulnerables a la destrucción por las células inmunitarias del huésped (comentado más adelante) y el proceso de adhesión a los lechos vasculares normales e invasión de los tejidos normales alejados puede ser mucho más difícil que la huida de células del tumor. Incluso tras la extravasación, las células tumorales seleccionadas para crecer en el tejido de origen pueden tener dificultades para hacerlo en un segundo lecho por la falta de apoyo esencial del estroma o por ser reconocidas y destruidas por las células inmunitarias residentes. De hecho, el concepto de la dormancia tumoral, que alude a una supervivencia prolongada de las micrometástasis sin progresión, está bien descrito en el melanoma y en los cánceres de mama y próstata. La dormancia de las células tumorales en lechos alejados puede ser la última defensa frente a la enfermedad metastásica clínica.

A pesar de estos factores limitantes, cuando no se tienen en consideración, prácticamente todos los tumores malignos acabarán produciendo metástasis macroscópicas. **La localización de la metástasis depende de dos factores: la localización anatómica y el drenaje vascular del tumor primario y el tropismo de algunos tumores por determinados tejidos específicos.** Como se ha comentado antes, la mayor parte de las metástasis se localizan en el primer lecho capilar que se encuentra el tumor, lo que explica la elevada frecuencia de metástasis en el hígado o el pulmón. Sin embargo, existen muchas observaciones que indican que las vías de drenaje no explican del todo la distribución de las metástasis. Por ejemplo, los carcinomas de próstata metastatizan sobre todo al hueso, los carcinomas broncógenos alcanzan con frecuencia las glándulas suprarrenales y el cerebro y los neuroblastomas se diseminan al hueso y el hígado. Este tropismo por determinados órganos podría explicarse por los siguientes mecanismos:

- Las células tumorales pueden expresar moléculas de adhesión cuyos ligandos se expresen de forma preferencial en las células endoteliales de un órgano diana.
- Las quimiocinas pueden tener un importante papel en la selección de los tejidos diana para las metástasis. Por ejemplo, muchos cánceres expresan el receptor de quimiocinas CXCR4, que se ha relacionado con la extravasación de las células tumorales circulantes originadas en algunas neoplasias, como el cáncer de mama.
- En algunos casos, el tejido diana puede ser un entorno no permisivo para la siembra del tumor, lo que podemos considerar un «terreno yermo». Por ejemplo, a pesar de su buena vascularización, el bazo o el músculo esquelético solo reciben metástasis de forma excepcional.

Sin embargo, hay que reconocer que, a pesar de que algunos tumores concretos «prefieren» determinados lechos metastásicos, no es posible predecir la localización exacta de las metástasis en un paciente concreto con cualquier tipo de cáncer. ¡Es evidente que los tumores no han leído los capítulos correspondientes de los libros de anatomía patológica, para desesperación de los estudiantes de medicina! Aunque los mecanismos moleculares de la colonización todavía se están definiendo, parece que un aspecto constante es que las células tumorales secretan citocinas, factores de crecimiento y proteasas, que actúan sobre las células estromales residentes, lo que convierte el lecho metastásico en habitable para la célula cancerosa. Un mejor conocimiento molecular de los mecanismos de las metástasis mejorará mucho la capacidad del clínico de antagonizarlos con fines terapéuticos.

Metástasis

Un aspecto clave en oncología es por qué solo metastatizan algunos tumores. Es triste darse cuenta de que todavía no disponemos de respuestas satisfactorias. Alguna variabilidad en las metástasis se relaciona claramente con diferencias inherentes en el comportamiento de un tumor concreto; por ejemplo, el carcinoma microcítico pulmonar casi siempre produce metástasis a distancia, mientras que en otros tumores, como el carcinoma basocelular, las metástasis son más la excepción que la norma. En general, los tumores grandes tienen más probabilidades de metastatizar que los pequeños, posiblemente porque (a igualdad de todas las demás características) los grandes tienen más tiempo de evolución, aumentando de este modo la posibilidad de haber generado metástasis. Sin

booksmedicos.org

embargo, el tamaño y el tipo tumorales no permiten explicar de forma adecuada el comportamiento de un cáncer concreto y todavía se discute si las metástasis ocurren de forma puramente probabilística (como resultado del azar multiplicado por el número de células tumorales y el tiempo de evolución) o realmente reflejan diferencias inherentes en la capacidad metastásica de cada tumor (modelo determinista).

El modelo determinista plantea que las metástasis son inevitables en algunos tumores porque sus células tienen un fenotipo metastásico específico. Como se ha comentado antes, conforme crecen las células tumorales, acumulan mutaciones aleatoriamente, generando subclones con combinaciones de mutaciones distintas. Una posibilidad es que solo unas pocas células tumorales acumulen todas las mutaciones precisas para producir metástasis, lo que podría explicar la baja eficiencia del proceso. Sin embargo, ha resultado difícil identificar mutaciones o patrones de expresión génica específicos de las metástasis. Una opción alternativa es que algunos tumores adquieren todas las mutaciones precisas para ocasionar metástasis en fases tempranas de su desarrollo y estos son los que tienen el «papel de malos». Las metástasis, según esta idea, no dependen de la generación estocástica de subclones metastásicos durante la progresión tumoral, sino que se trataría de una propiedad intrínseca del tumor que se desarrolla de forma temprana durante la carcinogenia. Estos mecanismos no son excluyentes entre ellos y podría ser que los tumores agresivos adquieran un patrón de expresión de genes permisivos con las metástasis en fases precoces de la oncogenia, pero necesiten algunas mutaciones aleatorias adicionales para completar el fenotipo metastásico. No se puede culpar exclusivamente a las células tumorales, dado que existen evidencias, como se comentó antes, de que la composición del estroma, la presencia de células inmunitarias infiltrantes y el grado y la calidad de la angiogenia también influyen sobre las metástasis.

Otra duda sin resolver es si existen genes cuya principal o única función sea controlar los programas de expresión génica que fomentan las metástasis. Esta pregunta tiene un puro interés académico, dado que, si existieran formas alteradas de algunos genes que promovieran o suprimieran el fenotipo metastásico, su detección en un tumor primario podría tener implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas. Entre los candidatos a ser oncogenes de las metástasis se encuentran los que codifican SNAIL y TWIST, factores de transcripción cuya principal función es fomentar la transición epiteliomesénquima (TEM). En la TEM, las células del carcinoma regulan a la baja algunos marcadores epiteliales (p. ej., E-cadherina) y regulan al alza algunos marcadores mesenquimatosos (p. ej., vimentina, actina muscular lisa). Estos cambios moleculares se asocian a alteraciones fenotípicas, como el cambio morfológico de células epitelioides poligonales a una célula fusiforme mesenquimatosa, junto con un aumento de la producción de enzimas proteolíticas que potencian la migración y la invasión. Se cree que estos cambios favorecen el desarrollo de un fenotipo promigratorio esencial para las metástasis. Parece que la pérdida de expresión de E-cadherina es un acontecimiento clave en la TEM, y SNAIL y TWIST son represores de la transcripción que regulan a la baja la expresión de E-cadherina. No está claro cómo se estimula la expresión de estos factores maestros reguladores de la transcripción en los tumores, aunque los modelos experimentales sugieren que las interacciones entre las células tumorales y estromales son un estímulo esencial para este cambio. Por tanto, puede que la adquisición de un fenotipo metastásico no necesite un conjunto de mutaciones, sino que se trate de una propiedad emergente derivada de las interacciones entre tumor y estroma.

RESUMEN

INFILTRACIÓN Y METÁSTASIS

- La capacidad de invadir los tejidos, que es característica de la malignidad, se produce en cuatro pasos: aflojamiento de los contactos intercelulares, degradación de la MEC, unión a los componentes nuevos de la MEC y migración de las células tumorales.
- Los contactos intercelulares se pierden por inactivación de la E-cadherina a través de distintas vías.
- La degradación de la membrana basal y la matriz intersticial vienen mediadas por enzimas proteolíticas secretadas por las células tumorales y estromales, como MMP y catepsinas.
- Las enzimas proteolíticas también liberan factores de crecimiento secuestrados en la MEC y generan fragmentos quimiotácticos y angiógenos por la rotura de las glucoproteínas de la MEC.
- Es posible predecir la localización de las metástasis de muchos tumores en función del origen del primario. Muchos tumores se detienen en el primer lecho capilar que encuentran (sobre todo el hígado y el pulmón).
- Algunos tumores muestran tropismo por determinados órganos, posiblemente por la activación de la adhesión o por receptores de quimiocinas expresados por las células endoteliales en los focos de metástasis.

Escape de la vigilancia inmunitaria

Considerados durante mucho tiempo el «Santo Grial» de la oncología, los prometedores tratamientos que permiten al sistema inmunitario del huésped reconocer y destruir las células cancerosas están empezando a dar frutos por fin, sobre todo por la mejora en el conocimiento de los mecanismos mediante los cuales las células cancerosas escapan de la respuesta del huésped. Paul Ehrlich fue el primer autor que consideró que las células tumorales pueden ser reconocidas como «extrañas» y eliminadas por el sistema inmunitario. Posteriormente, Lewis Thomas y Macfarlane Burnet formalizaron este concepto acuñando el término *vigilancia inmunitaria*, cuya base es que la función normal del sistema inmunitario es «barrer» de forma constante el cuerpo para detectar la aparición de células malignas y destruirlas. La idea ha sido apoyada por muchos datos, como la demostración directa de linfocitos T y anticuerpos frente al tumor en los pacientes; datos que demuestran que la intensidad y el tipo de infiltrado inmunitario se correlacionan a menudo con el pronóstico; el aumento de incidencia de algunos cánceres en pacientes o ratones inmunodeficientes; y, de forma más reciente y directa, el espectacular éxito de la inmunoterapia en el tratamiento de varios cánceres.

Los factores específicos que regulan el resultado de las interacciones entre las células tumorales y el sistema inmunitario del huésped son numerosos y todavía se están definiendo. Dada su complejidad, resulta útil plantearse una serie de principios unificadores:

- Las células cancerosas expresan diversos antígenos que estimulan el sistema inmunitario del huésped y que parecen tener un papel importante en la prevención de la aparición de cáncer.
- A pesar de la antigenicidad de las células cancerosas, la respuesta inmunitaria frente a tumores establecidos resulta ineficaz y en algunos casos incluso fomenta el crecimiento del tumor por la adquisición de cambios que permiten a las células tumorales evitar las respuestas antitumorales y fomentar las respuestas protumorales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- La definición de los mecanismos de la evasión inmunitaria y la «inmunomanipulación» por las células tumorales ha permitido desarrollar nuevas inmunoterapias eficaces que actúan reactivando las respuestas inmunitarias latentes del huésped.

Antígenos tumorales. Como ya se comentó, el cáncer es un trastorno causado por mutaciones conductoras en los oncogenes y genes supresores de tumores, que en su mayoría son adquiridas en lugar de hereditarias. Además de las mutaciones patógenas conductoras, los cánceres acumulan también mutaciones pasajeras por su inestabilidad genética inherente. Estas pueden ser especialmente abundantes en aquellos cánceres causados por exposiciones mutágenas (p. ej., luz solar, tabaco). Todas estas mutaciones pueden generar nuevas secuencias de proteínas *(neoantígenos)*, que el sistema inmunitario no ha visto y a las que no es tolerante, pudiendo reaccionar frente a ellas.

En algunos casos, las proteínas no mutadas expresadas por las células tumorales pueden estimular también la respuesta inmunitaria del huésped.

- Uno de estos antígenos es la *tirosinasa*, una enzima implicada en la síntesis de melanina que solo se expresa en los melanocitos normales y los melanomas. Puede parecer sorprendente que el sistema inmunitario sea capaz de reaccionar frente a este autoantígeno normal. La probable explicación es que la tirosinasa se produce en condiciones normales en una cantidad tan pequeña y en tan pocas células normales que el sistema inmunitario no la reconoce ni genera tolerancia.
- Otro grupo de antígenos tumorales, los *antígenos del cáncer testicular*, son codificados por genes que son silentes en todos los tejidos adultos, salvo las células germinales testiculares, lo que explica su nombre. Aunque la proteína está presente en el testículo, no se expresa en la superficie celular para poder ser reconocida por los linfocitos T CD8+, dado que los espermatozoides no expresan moléculas del CPH de clase I. Por tanto, a efectos prácticos estos antígenos son específicos del tumor pudiendo estimular respuestas inmunitarias antitumorales.

Otra clase importante de antígenos tumorales son proteínas víricas que se expresan en las células tumorales transformadas por virus oncógenos. Los más potentes de estos antígenos son las proteínas con una infección latente por virus ADN, entre los cuales destacan el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (VEB). Existen numerosas evidencias de que los linfocitos T citotóxicos (LTC) reconocen los antígenos víricos y juegan importantes papeles en la vigilancia frente a los tumores inducidos por virus porque tienen capacidad de reconocer y destruir las células infectadas por virus. Es importante recordar que los cánceres múltiples asociados a virus oncógenos, como el carcinoma de cuello uterino asociado al VPH o los linfomas B asociados al VEB, se producen con una frecuencia significativamente superior en personas con una deficiencia de la inmunidad T, como ocurre en infectados por el VIH.

Respuestas inmunitarias eficaces frente a los antígenos tumorales. Asumiendo que el sistema inmunitario es capaz normalmente de eliminar los cánceres que aparecen nos podríamos plantear cuáles son los componentes clave de una respuesta inmunitaria eficaz del huésped. Parece probable que las reacciones inmunitarias frente al cáncer se inician por la muerte de las células tumorales individuales, algo que ocurre con frecuencia en las neoplasias por la desregulación del crecimiento, el estrés metabólico y la hipoxia causada por un riego insuficiente. Cuando las células tumorales mueren, liberan «señales de peligro» (patrones moleculares asociados al daño; v. capítulo 5), que estimulan a las células de la inmunidad innata, incluidos los fagocitos residentes y las células presentadoras de antígeno. Se cree que algunas de las células muertas son fagocitadas por las células dendríticas que migran hacia los ganglios de drenaje y presentan neoantígenos tumorales en el contexto de moléculas del CPH de clase I, en un proceso llamado presentación cruzada. Los antígenos tumorales que se muestran son reconocidos por linfocitos T CD8+ específicos para un antígeno, que se activan, proliferan, diferencian a LTC activos y albergan en el lugar del tumor, donde reconocen y destruyen células tumorales que presentan los neoantígenos asociados a sus propias moléculas del CPH de clase I (fig. 6.29). Los linfocitos T colaboradores productores de IFN-γ del tipo T_H1, que pueden inducirse por el reconocimiento de antígenos tumorales, pueden activar los macrófagos y contribuir también a la destrucción de los tumores.

Como se comenta a continuación, parte de la evidencia más sólida sobre la importancia de las respuestas de los LTC en la

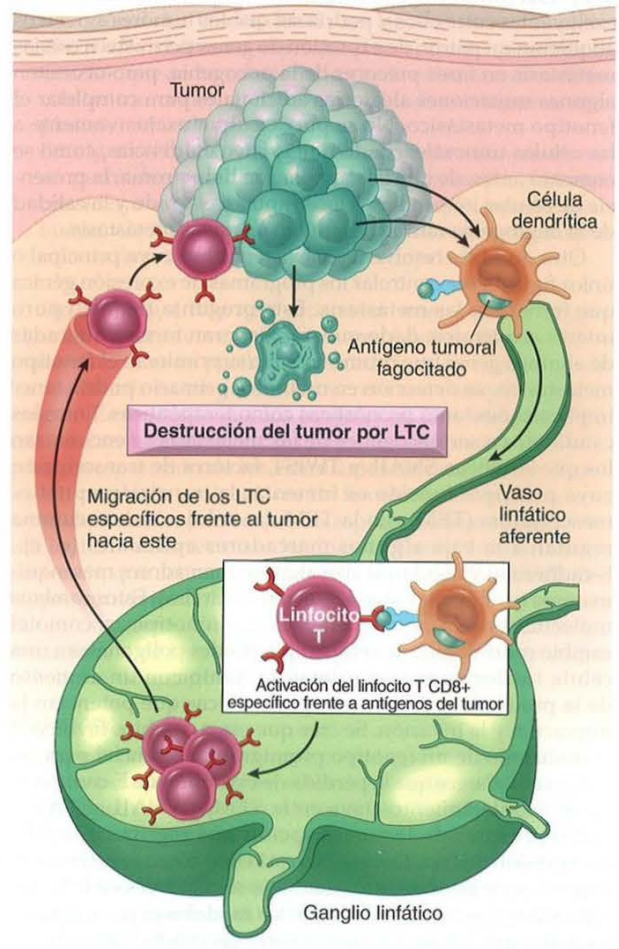


Figura 6.29 Presentación cruzada de antígenos tumorales e inducción de la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+. *(Modificado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S:* Cellular and molecular immunology, *ed 9, Philadelphia, 2018, Elsevier.)*

booksmedicos.org

inmunovigilancia procede de la caracterización de los cánceres humanos establecidos, que con frecuencia se caracterizan por mutaciones adquiridas que impiden el reconocimiento por los LTC de las células tumorales como «extrañas». Grandes estudios realizados en tumores humanos de muchos tipos han indicado que una gran cantidad de LTC y linfocitos T_H1 infiltrantes se correlacionan con un mejor pronóstico. Aunque se han relacionado otros tipos celulares, como los linfocitos citolíticos naturales, con la respuesta antitumoral, se considera que la calidad y la potencia de las respuestas de los LTC tienen una enorme importancia.

Escape de la inmunidad por los tumores. Dado que el sistema inmunitario es capaz de reconocer y eliminar los cánceres que empiezan a aparecer, es evidente que los tumores que alcanzan tamaños significativos deben estar constituidos por células que resultan invisibles para el sistema inmunitario del huésped, o bien expresan factores capaces de suprimir de forma activa la inmunidad del mismo. Se ha empleado el término *inmunoedición del cáncer* para describir la capacidad del sistema inmunitario de fomentar la sección darwiniana de algunos subclones de tumor capaces de evitar la inmunidad del huésped e incluso de manipular el sistema inmunitario en beneficio de sus propias intenciones malévolas. Dado que parece que las respuestas de los LTC son la defensa más importante del huésped frente a los tumores, no resulta sorprendente que las células tumorales tengan diversas alteraciones que impiden las respuestas de estas células. Entre ellas destacan mutaciones adquiridas de la β_2-microglobulina que impiden el ensamblaje de las moléculas del CPH de clase I funcionales y el aumento de la expresión de diversas proteínas que inhiben la función de los LTC. Estas proteínas actúan activando los denominados *puntos de control inmunitario*, vías inhibidoras que normalmente son esenciales para mantener la autotolerancia y controlar el tamaño y la duración de las respuestas inmunitarias y de este modo reducir los daños colaterales en los tejidos.

Uno de los puntos de control inmunitario mejor caracterizados es una proteína llamada PD-L1 (ligando de muerte celular programada 1), que se suele expresar en la superficie de las células tumorales (fig. 6.30). Cuando se produce la unión de PD-L1 a su receptor, PD-1, en los LTC, estos dejan de responder y pierden su capacidad de destruir a las células tumorales. Los estudios experimentales han identificado varios puntos de control inmunitario adicionales, que afectan a diversos ligandos y receptores y que se han vinculado también con la evasión inmunitaria de los tumores. El mejor caracterizado de ellos es CTLA-4, otro receptor expresado en los linfocitos T y que inhibe la función de los linfocitos T.

El descubrimiento de los puntos de control que inhiben la inmunidad antitumoral ha permitido desarrollar anticuerpos que los bloquean, liberando de este modo los frenos de la respuesta inmunitaria. Los tratamientos actuales de bloqueo de los puntos de control han conseguido unas frecuencias de respuesta del 10-30% en diversos tumores

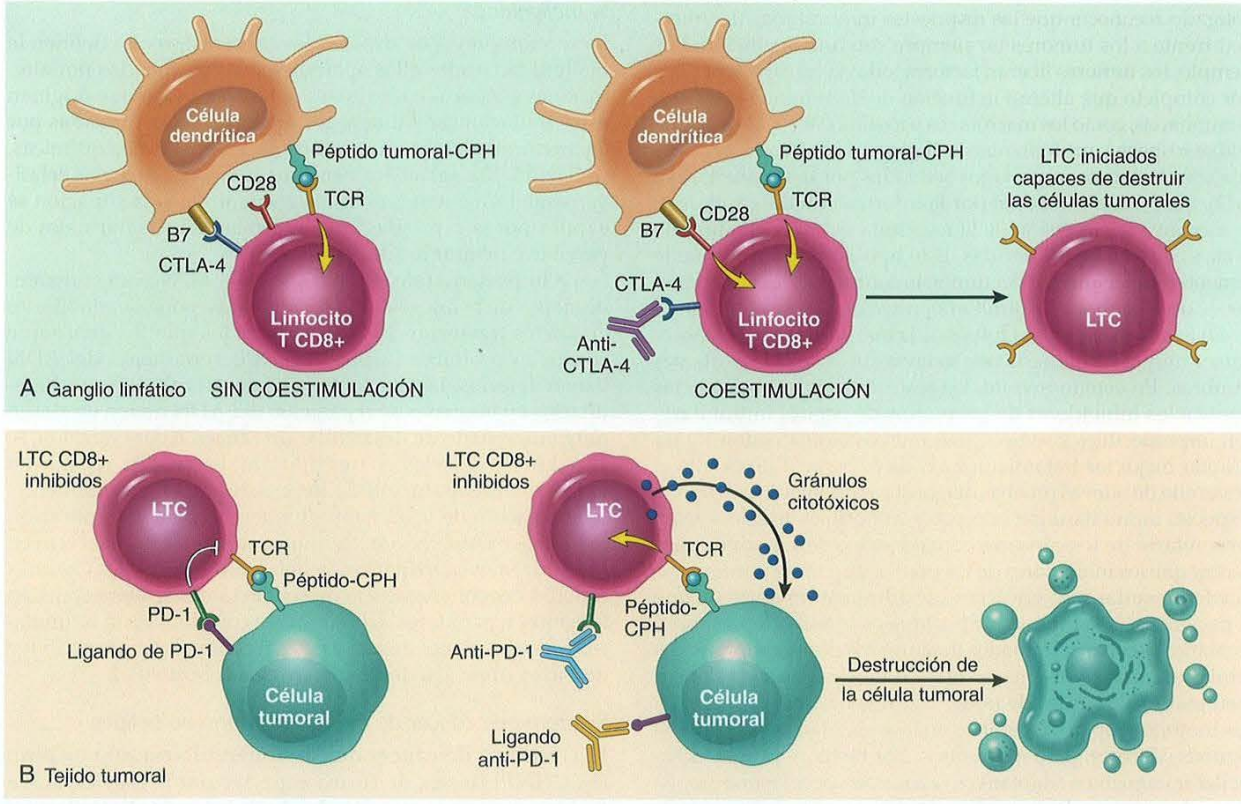


Figura 6.30 Activación de la inmunidad frente al tumor del huésped por inhibidores del punto de control. (A) El bloqueo de la molécula de superficie CTLA-4 por un anticuerpo inhibidor permite a los linfocitos T citolíticos (LTC) CD8+ unirse a correceptores de la familia B7, con la consiguiente activación de los linfocitos T. (B) El bloqueo del receptor o el ligando de PD-1 por anticuerpos inhibidores anula las señales inhibidoras transmitidas por PD-1, lo que se traduce de nuevo en la activación de los LTC. *(Reproducido de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S:* Cellular and molecular immunology, *ed 9, Philadelphia, 2018, Elsevier.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sólidos (melanoma, cáncer de pulmón o vejiga, entre otros) e incluso superiores en tumores hematológicos, como el linfoma de Hodgkin (v. capítulo 12). Dado que estos puntos de control evolucionaron como herramienta para prevenir las respuestas frente a los antígenos propios (v. capítulo 5), no sorprende que los pacientes tratados con bloqueo de los puntos de control desarrollen diversas manifestaciones autoinmunitarias, como colitis u otros tipos de inflamación sistémica. La mayor parte de estas reacciones se pueden controlar con antiinflamatorios.

La notable respuesta de los cánceres avanzados al tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario ha reactivado otros trabajos centrados en la regulación del sistema inmunitario como estrategia para combatir el cáncer. Entre ellos destacan los intentos de desarrollar vacunas personalizadas frente al cáncer usando neoantígenos identificados en las células tumorales de cada paciente y también nuevos tipos de inmunoterapia. Dentro de estos, los más avanzados son los LTC del propio paciente que se manipulan para que expresen receptores de antígeno quiméricos (CAR). Los CAR tienen dominios extracelulares correspondientes a anticuerpos que se ligan a antígenos tumorales y dominios intracelulares que emiten señales que activan los LTC tras unirse con el antígeno en la superficie de las células tumorales. Los linfocitos T CAR son potentes asesinos de las células tumorales y han conseguido remisiones a largo plazo en pacientes con algunos tipos de leucemias, como la leucemia linfoblástica aguda B (v. capítulo 12). Sin embargo, los linfocitos T CAR se asocian también a complicaciones graves provocadas por las citocinas liberadas por los LTC activados y todavía se tiene que confirmar si entrarán a formar parte del tratamiento habitual del cáncer.

Además de las complicaciones de la inmunoterapia, es obligado reconocer que las respuestas inmunitarias del huésped frente a los tumores no siempre son una bendición. Por ejemplo, los tumores liberan factores todavía no caracterizados por completo que alteran la función de determinadas células inmunitarias, como los macrófagos y los linfocitos T_H2, de forma que se sospecha que fomentan la angiogenia, la fibrosis tisular y la acumulación de macrófagos activados por la vía alternativa (M2), que, como recordará por la información del capítulo 5, se asocian a la supresión de la respuesta inmunitaria durante la cicatrización de las heridas. Este tipo de respuestas puede fomentar el crecimiento del tumor, lo contrario que cabría esperar de una respuesta inmunitaria protectora frente al tumor.

En resumen, aunque el futuro de la inmunoterapia del cáncer parece muy brillante, se tienen todavía que aclarar importantes sombras. En este momento, las respuestas y las resistencias frente a los inhibidores de los puntos de control inmunitario son impredecibles y se necesitan nuevos biomarcadores para adaptar mejor los tratamientos a cada paciente. Esto exigirá el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas orientadas a definir la respuesta inmunitaria del huésped y las posibles vías de evasión inmunitaria de los cánceres concretos. Existen motivos para pensar que los inhibidores de los puntos de control inmunitario pueden resultar más eficaces si se administran antes de que el paciente reciba quimioterapia (que es inmunodepresora) o combinados con determinados tratamientos dirigidos frente a las células tumorales y es preciso realizar muchos ensayos clínicos bien planteados antes de poder dar respuesta a estas dudas. Las inmunoterapias disponibles en la actualidad son eficaces en algunos cánceres, pero no en otros. Por tanto, es preciso desarrollar tratamientos adaptativos seguros, eficaces en una amplia gama de cánceres. Parece evidente que, a pesar de todas estas limitaciones, el campo de la oncología se encuentra en el umbral de los avances terapéuticos transformadores, posibilitados todos ellos por el estudio detallado de la respuesta inmunitaria normal y sus numerosas variaciones en los cánceres.

RESUMEN

ESCAPE DE LA VIGILANCIA INMUNITARIA

- Las células tumorales se reconocen por el sistema inmunitario como no propias y destruidas.
- La actividad antitumoral viene mediada por mecanismos mediados por células principalmente. Los antígenos tumorales se presentan en la superficie celular por las moléculas del CPH de clase I y son reconocidas por los LTC CD8+.
- Las distintas clases de antígenos tumorales incluyen productos de genes mutados, proteínas sobreexpresadas o expresadas de forma aberrante y antígenos tumorales elaborados por los virus oncógenos.
- Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer, sobre todo los asociados a virus ADN oncógenos.
- En los pacientes inmunocompetentes, los tumores pueden evitar el sistema inmunitario por varios mecanismos, entre los que se incluyen un sobrecrecimiento selectivo de las variantes negativas para antígenos, la pérdida o reducción de la expresión de moléculas de histocompatibilidad y la inmunodepresión mediada por la expresión de determinados factores (p. ej., TGF-β, ligandos de PD-1) por las células tumorales.
- Los anticuerpos que permiten compensar algunos de estos mecanismos de evasión inmunitaria están ya aprobados para el tratamiento de los pacientes con cánceres avanzados.

Inestabilidad genómica como factor que facilita la malignidad

La sección previa ha descrito los ocho rasgos que definen la malignidad, todos ellos aparentemente producidos por alteraciones genéticas en los genes del cáncer. ¿Cómo se originan estas mutaciones? Aunque las personas están rodeadas por agentes ambientales mutágenos (p. ej., sustancias químicas, radiación, luz solar), los cánceres son consecuencias relativamente infrecuentes de estos encuentros. Esta situación se explica por la capacidad que tienen las células normales de percibir y reparar los daños del ADN.

La importancia de la reparación del ADN para el mantenimiento de la integridad del genoma se pone de manifiesto en varios trastornos hereditarios en los que los genes que codifican proteínas implicadas en la reparación del ADN tienen defectos. **Los pacientes que nacen con defectos hereditarios en los genes de reparación del ADN tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar un cáncer.** A continuación, se abordan los defectos en tres tipos de sistemas de reparación del ADN: la reparación de los errores de emparejamiento, la reparación de la escisión de nucleótidos y la reparación mediante recombinación. Aunque estos análisis se centran en los síndromes hereditarios, se debe recordar que los cánceres esporádicos con frecuencia presentan también alteraciones en los genes reparadores del ADN; esto contribuye a la acumulación de mutaciones en los genes del cáncer, lo que contribuye de forma directa al desarrollo de esta enfermedad.

Síndrome de cáncer de colon hereditario no poliposo

El síndrome de cáncer de colon hereditario no poliposo (SCCHNP) ilustra de forma espectacular la participación de los genes de reparación del ADN en la predisposición a sufrir un cáncer. Este trastorno se caracteriza por carcinomas familiares de colon con afectación predominante del ciego y el colon proximal (v. capítulo 14) y se debe a defectos en los genes implicados en la reparación de errores del ADN. Cuando

booksmedicos.org

se repara una cadena de ADN, los productos de los genes de reparación de errores se comportan como «sistemas de control de la escritura». Por ejemplo, si por error aparece un emparejamiento entre una G y una T, en lugar del normal entre A y T, el gen de reparación de errores corregirá el defecto. Si no existieran estos «lectores de pruebas», se acumularían errores con una frecuencia mayor. Se han descrito mutaciones en al menos cuatro genes reparadores como base del SCCHNP (v. capítulo 15). Cada individuo afectado hereda una copia defectuosa de uno de los distintos genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN y adquiere el segundo «golpe» en las células epiteliales del colon. Por tanto, los genes de reparación del ADN afectan al crecimiento celular de forma indirecta, porque permiten mutaciones en otros genes durante el proceso de división celular normal. Un hallazgo característico en el genoma de los pacientes con defectos en la reparación de errores es la *inestabilidad de microsatélites* (IMS). Los microsatélites son repeticiones en tándem de uno a seis nucleótidos presentes a lo largo de todo el genoma (v. capítulo 1). En las personas normales, la longitud de estos microsatélites es constante, pero en los pacientes con SCCHNP estos satélites son inestables y su longitud aumenta o disminuye. Aunque el SCCHNP no representa más que un 2-4% de todos los carcinomas de colon, es posible detectar IMS aproximadamente en un 15% de los cánceres esporádicos por las mutaciones adquiridas que alteran la función de los genes reparadores de errores en el emparejamiento.

Xerodermia pigmentaria

La xerodermia pigmentaria es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la reparación del ADN y que se asocia a un riesgo muy aumentado de aparición de cánceres en la piel expuesta al sol. Los rayos ultravioletas (UV) del sol provocan la formación de enlaces cruzados en los residuos de pirimidina, lo que impide la replicación normal del ADN. Estas lesiones del ADN se reparan mediante el sistema de reparación por escisión de nucleótidos, en el que participan varias proteínas, y la pérdida hereditaria de cualquiera de ellas puede dar lugar a la xerodermia pigmentaria.

Enfermedades con defectos en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga

Una serie de trastornos autosómicos recesivos que incluyen el *síndrome de Bloom*, la *ataxia telangiectasia* y la *anemia de Fanconi* se caracterizan por una hipersensibilidad frente a los agentes dañinos para el ADN, como la radiación ionizante (en el síndrome de Bloom y la ataxia telangiectasia) o los agentes que provocan enlaces cruzados en el ADN, como la mostaza nitrogenada (en la anemia de Fanconi). El fenotipo es complejo e incluye, además de la predisposición al cáncer, otros rasgos, como síntomas neurológicos (en la ataxia telangiectasia), anemia (en la anemia de Fanconi) y malformaciones congénitas (en el síndrome de Bloom). El gen mutado en la ataxia telangiectasia es ATM, que codifica una proteína cinasa importante para percibir las lesiones del ADN causadas por la radiación ionizante y dirigir a p53 para que comience la respuesta frente al daño del ADN que se describió antes.

La evidencia que confirma la participación de los genes de reparación del ADN en el origen del cáncer procede también del estudio del cáncer de mama hereditario. **Las mutaciones en línea germinal de dos genes, *BRCA1* y *BRCA2*, explican un 50% de los casos de cáncer de mama familiares. Además de cáncer de mama, las mujeres con mutaciones en *BRCA1* tienen un riesgo muy elevado de sufrir carcinomas de ovario y los hombres, un riesgo levemente elevado de sufrir carcinoma de próstata.** De un modo parecido, las mutaciones en línea germinal del gen *BRCA2* aumentan el riesgo de sufrir cáncer de mama en ambos sexos y también de sufrir cánceres de ovario, próstata, páncreas, vía biliar, estómago, melanocitos y linfocitos B. Aunque no se han aclarado por completo las funciones de *BRCA1* y *BRCA2*, las células con una versión defectuosa de estos genes sufren roturas cromosómicas y aneuploidía grave. De hecho, parece que ambos genes intervienen, al menos en parte, en la vía de reparación de la recombinación homóloga del ADN. Por ejemplo, BRCA1 forma un complejo con otras proteínas de la vía de recombinación homóloga y se relaciona también con la vía de la ATM cinasa. *BRCA2* se ha identificado como uno de los distintos genes mutados en la anemia de Fanconi y se ha demostrado que la proteína BRCA2 se une a RAD51, una proteína necesaria para la recombinación homóloga. Igual que sucede con otros genes supresores de tumores, es preciso que se inactiven las dos copias de *BRCA1* y *BRCA2* para que se desarrolle un cáncer. Aunque está bien establecida la relación entre *BRCA1* y *BRCA2* y el cáncer de mama familiar, es raro que estos genes estén inactivos en los casos de cáncer de mama esporádicos. En ese sentido, *BRCA1* y *BRCA2* son distintos de los demás genes supresores de tumores, como *APC* y *TP53*, que con frecuencia se inactivan en los cánceres esporádicos.

Cánceres causados por mutaciones inducidas por la inestabilidad genómica regulada: neoplasias linfoides

Un tipo especial de daño del ADN tiene un papel central en la patogenia de los tumores de los linfocitos B y T. Como se comentó antes, la inmunidad adaptativa se basa en la capacidad de los linfocitos B y T de diversificar los genes de sus receptores de antígeno. Los progenitores de los linfocitos B y T inmaduros expresan un par de productos génicos, RAG1 y RAG2, que sufren una recombinación de segmentos V(D)J, que permiten el ensamblaje de los genes de la inmunoglobulina funcional y el receptor del linfocito T. Además, tras encontrarse con el antígeno, los linfocitos B maduros expresan una enzima especializada, que se llama *citosina desaminasa inducida por activación (AID)*, que cataliza la recombinación en el cambio de clase del gen de la inmunoglobulina y también la diversificación de las inmunoglobulinas mediante hipermutación somática. Los errores que ocurren durante el ensamblaje del gen del receptor de antígenos y el cambio de clase y la diversificación de los genes de las inmunoglobulinas son una tierra fértil para muchas de las mutaciones que producen las neoplasias linfoides y se comentan en detalle en el capítulo 12.

RESUMEN

INESTABILIDAD GENÓMICA COMO FACTOR QUE FACILITA LA MALIGNIDAD

- Los individuos con mutaciones hereditarias de los genes implicados en los sistemas de reparación del ADN tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar un cáncer.
- Los pacientes con SCCHNP tienen defectos en el sistema de reparación de errores, que permiten el desarrollo de carcinomas de colon. Los genomas de estos pacientes presentan inestabilidad de microsatélites (IMS), caracterizada por cambios en la longitud de unas secuencias repetidas en tándem cortas presentes a lo largo de todo el genoma.
- Los pacientes con xerodermia pigmentaria tienen un defecto en la vía de reparación mediante escisión de nucleótidos. Presentan un aumento del riesgo de sufrir cáncer de piel en sitios expuestos a la luz solar por la incapacidad de reparar los dímeros de pirimidina inducidos por la luz UV.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Los síndromes que cursan con defectos en el sistema de reparación de la recombinación homóloga del ADN representan un grupo de trastornos, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia telangiectasia, caracterizados por una hipersensibilidad a los agentes que dañan el ADN, como la radiación ionizante. *BRCA1* y *BRCA2* están mutados en el cáncer de mama familiar y también participan en la reparación del ADN homólogo.
- Las mutaciones que afectan a los productos génicos de los linfocitos y que inducen inestabilidad genómica (RAG1, RAG2, AID) son importantes en la patogenia de las neoplasias linfoides.

Inflamación que fomenta la malignidad como factor que posibilita la malignidad

Los carcinomas infiltrantes inducen una reacción inflamatoria crónica. En los pacientes con un cáncer avanzado, esta reacción inflamatoria puede ser tan extensa que determine signos y síntomas sistémicos, como anemia (la denominada «anemia de la enfermedad crónica»), fatiga y caquexia. Sin embargo, los estudios realizados sobre cáncer en modelos animales sugieren que las células inflamatorias también modifican el ambiente tumoral para posibilitar muchas de las características del cáncer. Estos efectos pueden relacionarse con interacciones directas entre las células inflamatorias y tumorales o con efectos indirectos de las células inflamatorias sobre otras células estromales residentes, sobre todo los fibroblastos asociados al cáncer y las células endoteliales. Entre los posibles efectos posibilitadores del cáncer de las células inflamatorias y estromales residentes se incluyen:

- *Liberación de factores que fomentan la proliferación.* Los leucocitos y las células estromales activadas secretan una amplia gama de factores de crecimiento, como EGF, y proteasas que pueden liberar factores de crecimiento de la matriz extracelular (MEC).
- *Eliminación de los supresores del crecimiento.* Como se ha comentado antes, el crecimiento de las células epiteliales se suprime mediante las interacciones intercelulares y entre las células y la MEC. Las proteasas liberadas por las células inflamatorias pueden degradar las moléculas de adhesión que intervienen en estas interacciones, eliminando así una barrera para el crecimiento.
- *Aumento de la resistencia frente a la muerte celular.* La separación de las células epiteliales respecto de las membranas basales y las interacciones intercelulares puede provocar una forma particular de muerte celular programada, que se llama *anoikis*. Se sospecha que los macrófagos asociados al tumor pueden prevenir este proceso expresando moléculas de adhesión, como las integrinas, que fomentan las interacciones físicas directas con las células tumorales.
- *Angiogenia.* Las células inflamatorias liberan numerosos factores, incluido VEGF, que estimulan la angiogenia.
- *Invasión y metástasis.* Las proteasas liberadas por los macrófagos fomentan la invasión tumoral mediante la remodelación de la MEC, mientras que otros factores, como TNF y EGF, pueden estimular de forma directa la motilidad de las células tumorales. Como se comentó antes, otros factores liberados por las células estromales, como TGF-β, pueden fomentar la transición epitelio-mesénquima (TEM), algo que puede ser clave en el proceso de invasión y metástasis.
- *Escape de la destrucción inmunitaria.* Diversos factores solubles liberados por los macrófagos y otras células estromales parecen contribuir al microambiente inmunodepresor del tumor. Los principales sospechosos son TGF-β y otros factores que pueden favorecer el reclutamiento de los linfocitos T reguladores inmunodepresores o suprimir la función de los linfocitos T citotóxicos CD8+. Además, existen abundantes evidencias procedentes de modelos de cáncer y cada vez más evidencia obtenida en la enfermedad humana de que los cánceres avanzados contienen principalmente macrófagos activados por la vía alternativa (M2) (v. capítulo 3). Los macrófagos M2 elaboran citocinas que fomentan la angiogenia, la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno, situaciones que son muy frecuentes en los carcinomas infiltrantes y en las heridas en curación, y esto genera la idea de que el cáncer es como «una herida que no se cura».

Todavía no se conoce de forma exacta cómo los cánceres «manipulan» a las células inflamatorias para que apoyen su crecimiento y supervivencia. Sin embargo, los resultados de estudios animales son intrigantes y plantean la posibilidad de desarrollar tratamientos dirigidos frente a la inflamación inducida por el tumor y sus consecuencias distales. Un ejemplo de este tipo de intervención es el uso de ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de COX-2, cuya utilización se asocia a un menor riesgo de cáncer colorrectal según varios estudios epidemiológicos.

El análisis sobre las características del cáncer que hemos realizado plantea varias consideraciones clínicas importantes. Estas características sirven como hoja de ruta para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento oncológico (fig. 6.31).

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER: CARCINÓGENOS

Los agentes carcinógenos ocasionan daño genético, que es clave en la carcinogenia. Se han identificado tres clases de agentes carcinógenos: 1) químicos; 2) energía radiante, y 3) productos microbianos. Las sustancias químicas y la energía radiante son causas demostradas de cáncer en las personas y los virus oncógenos están implicados en la patogenia de los tumores en varios modelos animales y algunos tumores humanos. En el siguiente apartado se analiza de forma separada cada clase de agente; sin embargo, se debe recordar que varios pueden actuar de forma simultánea o secuencial para producir las múltiples alteraciones genéticas que caracterizan a las células neoplásicas.

Carcinógenos químicos

Hace más de 200 años, el cirujano londinense *sir* Percival Pott atribuyó con éxito el cáncer de la piel del escroto en los deshollinadores a la exposición crónica al hollín. A partir de esta observación el Danish Chimney Sweeps Guild decretó la norma de que sus miembros se debían bañar todos los días. Ninguna medida de salud pública posterior ha conseguido tanto en el control de un cáncer. Posteriormente, se ha demostrado que cientos de sustancias químicas son carcinógenas en animales.

Algunos de los principales agentes se recogen en la tabla 6.5. A continuación se analizan de forma breve algunos de ellos.

Agentes de acción directa

Los agentes de acción directa no necesitan una conversión metabólica para ser carcinógenos. Son típicamente carcinógenos débiles, pero son importantes porque algunos de ellos son quimioterápicos (p. ej., agentes alquilantes) empleados en los regímenes que permiten curar algunos tipos de cáncer

booksmedicos.org

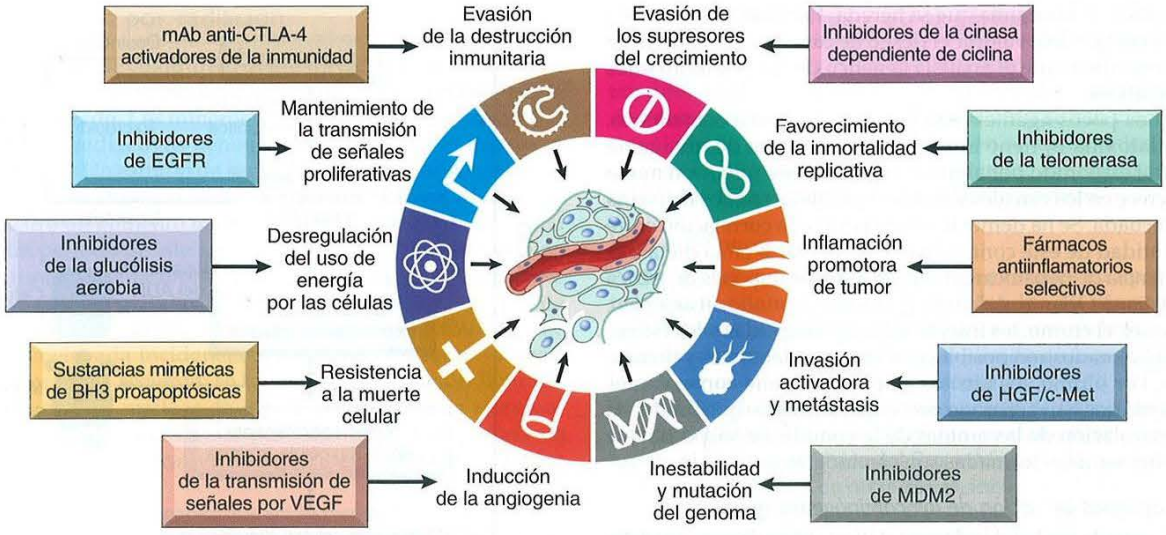


Figura 6.31 Diana terapéutica de las características del cáncer. *(Tomado de Hanahan D, Weiberg RA: The hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144:646, 2011.)*

(p. ej., linfoma de Hodgkin), pero pueden ocasionar un segundo tipo de cáncer, sobre todo una leucemia. Esta situación resulta especialmente más trágica cuando estos agentes se emplean inicialmente por procesos no neoplásicos, como la artritis reumatoide o la granulomatosis con polivasculitis. El riesgo asociado de cáncer inducido es bajo, pero existe y por eso se deben emplear estos agentes con criterio.

Agentes de acción indirecta

El nombre agentes de acción indirecta alude a sustancias químicas que tienen que ser sometidas a conversión metabólica para convertirse en carcinógenos. Algunos de los carcinógenos químicos indirectos más potentes son los hidrocarburos policíclicos, que se generan al quemar combustibles fósiles, plantas y productos animales. Por ejemplo, el benzopireno y otros carcinógenos que se forman durante la combustión del tabaco se relacionan con el origen del cáncer de pulmón y en la antigüedad el benzopireno generado al quemar carbón era el probable responsable de la alta incidencia de cáncer de escroto en los deshollinadores. Los hidrocarburos policíclicos se pueden producir también a partir de las grasas animales durante el proceso de cocinado a la brasa de la carne y también aparecen en la carne y el pescado ahumados. En el cuerpo, el benzopireno se metaboliza a epóxidos, que forman aductos covalentes (productos de adición) con las moléculas de la célula, sobre todo el ADN, aunque también con el ARN y las proteínas.

Las aminas aromáticas y los colorantes azo son otra clase de carcinógenos de acción indirecta. Antes de que se reconociera su carcinogenicidad, la β-naftilamina era responsable del aumento en 50 veces de la incidencia de carcinoma de vejiga en los trabajadores intensamente expuestos por sus trabajos en las industrias de las anilinas y del caucho. Otros ejemplos de carcinógenos profesionales se recogen en la tabla 6.5. Dado que los carcinógenos de acción indirecta deben ser activados metabólicamente para convertirse en agentes lesivos para el ADN, existe gran interés en las vías enzimáticas implicadas, como la mediada por las monooxigenasas dependientes del citocromo P-450. Los genes que codifican estas enzimas son polimorfos y la actividad enzimática varía según las personas. Se cree, en general, que la sensibilidad frente a los carcinógenos químicos depende, al menos en parte, de la forma alélica

Tabla 6.5 Principales carcinógenos químicos

Carcinógenos de acción directa
Agentes alquilantes
β-propiolactona
Dimetilsulfato
Diepoxibutano
Fármacos quimioterápicos (ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas, etc.)
Agentes acilantes
1-acetil-imidazol
Cloruro de dimetilcarbamilo
Procarcinógenos que necesitan activación metabólica
Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos
Benz*(a)*antraceno
Benzo*(a)*pireno
Dibenz*(a,h)*antraceno
3-metilcolantreno
7,12-dimetilbenz*(a)*antraceno
Aminas aromáticas, amidas, colorantes azo
2-naftilamina (β-naftilamina)
Bencidina
2-acetilaminofluoreno
Dimetilaminoazobenceno (amarillo de manteca)
Plantas naturales y productos microbianos
Aflatoxina B_1
Griseofulvina
Cicasina
Azafrán
Nueces de betel
Otros
Nitrosaminas y amidas
Cloruro de vinilo, níquel, cromo
Insecticidas, fungicidas
Bifenilos policlorados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

específica de la enzima que se hereda. Por tanto, en el futuro podría ser posible valorar el riesgo de cáncer en un individuo concreto mediante el análisis genético de los polimorfismos enzimáticos.

Unos pocos agentes más merecen un breve comentario. La aflatoxina B_1 tiene interés porque se trata de un agente natural elaborado por algunas cepas de *Aspergillus*, un moho que crece en los cereales y frutos secos almacenados de forma inadecuada. Se ha demostrado una estrecha correlación entre la cantidad de este contaminante alimentario en la dieta y la incidencia de hepatocarcinoma en algunas regiones de África y el Lejano Oriente. Además, el cloruro de vinilo, el arsénico, el níquel, el cromo, los insecticidas, los fungicidas y los bifenilos policlorados son posibles carcinógenos laborales y domésticos. Por último, los nitritos empleados como conservantes alimentarios han generado preocupación, dado que producen la nitrosilación de las aminas de la comida. Se sospecha que las nitrosaminas formadas son carcinógenos.

Mecanismos de acción de los carcinógenos químicos

Dado que la malignización se debe a mutaciones, no debe sorprender que la mayor parte de los carcinógenos químicos sean mutágenos. De hecho, todos los carcinógenos directos contienen grupos electrófilos muy reactivos que forman aductos químicos con el ADN y también con las proteínas y el ARN. Cualquier gen puede ser diana de los carcinógenos químicos, pero, como cabe esperar, la mutación de algunos genes del cáncer más importantes, como *RAS* y *TP53*, es la responsable de la carcinogenia. De hecho, algunos carcinógenos químicos específicos, como la aflatoxina B_1, producen mutaciones características en *TP53*, de forma que la identificación de mutaciones en algunos codones concretos sugiere que la causa es la aflatoxina. Estas «firmas mutacionales» específicas también existen para los cánceres causados por la luz UV, el tabaco y otros carcinógenos ambientales y están resultando herramientas útiles para los estudios epidemiológicos sobre la carcinogenia.

La carcinogenicidad de algunas sustancias químicas aumenta mediante la administración posterior de *promotores* (p. ej., ésteres de forbol, hormonas, fenoles, algunos fármacos), que por sí mismos no serían oncogénicos. Para ser eficaz, la exposición repetida o mantenida al promotor debe ocurrir después de la aplicación de la sustancia química mutágena o *iniciadora* (fig. 6.32). Esta secuencia iniciación-promoción de la carcinogenia química plantea un aspecto importante. Dado que los promotores no son mutágenos, ¿cómo contribuyen a la oncogenia? Aunque los efectos de los promotores de tumores son pleiótropos, **la inducción de proliferación celular es una condición *sine qua non* de la promoción tumoral.** Parece más probable que la aplicación del iniciador produzca la activación por mutación de un oncogén, como *RAS*, mientras que la posterior aplicación de los promotores determine la expansión clonal de las células iniciadas (mutadas). Forzado a proliferar, el clon iniciado de células acumula más mutaciones, para acabar convertido en un tumor maligno. De hecho, el concepto de que la proliferación celular mantenida aumenta el riesgo de mutagenia y fomenta de este modo la transformación neoplásica se puede aplicar también a la carcinogenia humana. Por ejemplo, la hiperplasia endometrial (v. capítulo 19) y el aumento de la actividad regenerativa asociado a las lesiones hepáticas crónicas se asocian al desarrollo de cáncer en estos órganos. Si no se dispusiera de los mecanismos de reparación del ADN que se han comentado antes, la incidencia de cánceres inducidos por sustancias químicas sería posiblemente superior. Como ya se ha dicho, los infrecuentes trastornos hereditarios de la reparación del ADN, entre los que se incluye la xerodermia pigmentaria, se asocian a un riesgo muy aumentado de desarrollar cánceres inducidos por la luz UV y algunas sustancias químicas.

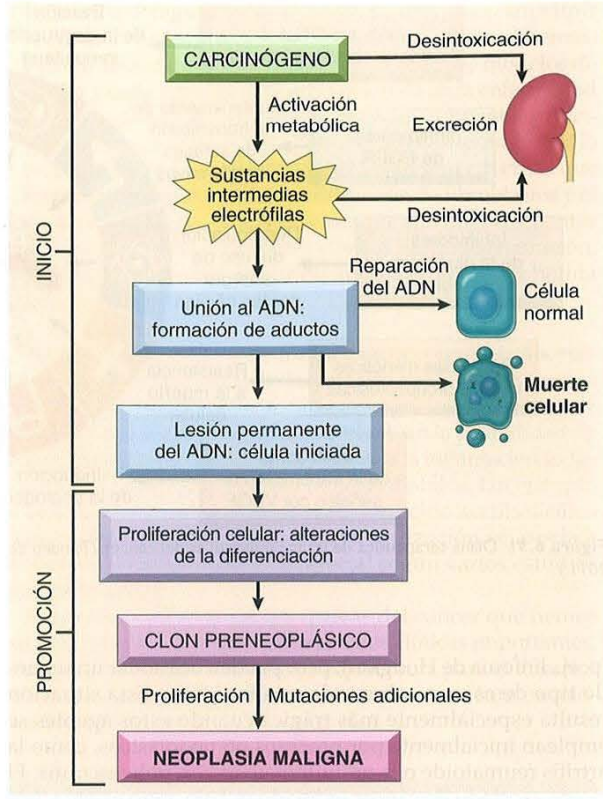


Figura 6.32 Esquema general de los acontecimientos en la carcinogenia química. Obsérvese que los promotores causan la expansión clonal de la célula inicial, generando de este modo un clon preneoplásico. La proliferación inducida por el promotor u otros factores provoca la acumulación de mutaciones adicionales y la aparición de un tumor maligno.

RESUMEN

CARCINÓGENOS QUÍMICOS

- Los carcinógenos químicos tienen grupos electrófilos muy reactivos que producen lesiones directas en el ADN, con posible aparición de mutaciones y al final de cáncer.
- Los agentes de acción directa no necesitan conversión metabólica para ser carcinógenos, mientras que los de acción indirecta no son activos hasta que se convierten en un carcinógeno final por vías metabólicas endógenas. Por eso, los polimorfismos de enzimas endógenas, como el citocromo P-450, pueden influir en la carcinogenia porque modifican la conversión de los agentes de acción indirecta a carcinógenos activos.
- Tras la exposición de una célula a un mutágeno o iniciador, es posible fomentar la oncogenia mediante la exposición a promotores, que estimulan la proliferación de las células mutadas.
- Ejemplos de carcinógenos humanos son los agentes de acción directa (p. ej., alquilantes empleados en la quimioterapia), de acción indirecta (p. ej., benzopirenos, colorantes azo o aflatoxina) y los promotores de tumores.
- Los promotores de tumores estimulan la proliferación celular. Este aumento de la proliferación se puede conseguir por efecto directo de los promotores sobre las células diana o puede ser secundario a las lesiones tisulares y la reparación regenerativa.

booksmedicos.org

Carcinogenia por radiación

La radiación de cualquier fuente (rayos UV de la luz solar, radiografías, fisión nuclear, radioisótopos) es un carcinógeno demostrado. Los mineros que trabajan sin protección con elementos radiactivos tienen 10 veces más riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio de seguimiento de los supervivientes a las bombas atómicas lanzadas sobre Hiroshima y Nagasaki demostró un aumento marcado de la incidencia de leucemia tras un período de latencia medio de unos 7 años y también un aumento de la mortalidad por carcinoma de tiroides, mama, colon y pulmón. El accidente en la central nuclear de Chernóbil en la antigua Unión Soviética sigue pasando peaje con una elevada incidencia de cáncer en las áreas vecinas. De forma más reciente, se teme que la radiación liberada en una central nuclear de Japón dañada por un terremoto grave con un maremoto posterior podría traducirse en un aumento significativo de la incidencia de cáncer en las regiones próximas.

La irradiación terapéutica en la región de la cabeza y el cuello puede producir carcinomas papilares de tiroides años después. Las propiedades oncógenas de la radiación ionizante se relacionan con sus efectos mutágenos; produce roturas o reordenamientos de los cromosomas como translocaciones e inversiones y, con menos frecuencia, mutaciones puntuales. A nivel biológico, parece que la rotura de la doble cadena de ADN es la variante de daño del ADN más frecuente causada por la radiación.

El efecto oncógeno de los rayos UV merece un comentario especial porque pone de relieve la importancia de la reparación del ADN en la carcinogenia. La radiación UV natural generada por el sol puede producir cáncer de piel (melanomas, carcinomas epidermoides y carcinomas basocelulares). El riesgo es máximo en personas de piel clara que viven en lugares como Australia y Nueva Zelanda, que están sometidos a una gran exposición solar. Los carcinomas de piel distintos del melanoma se asocian a la exposición total acumulada a la radiación UV, mientras que los melanomas lo hacen a una exposición intensa intermitente, como ocurre durante los baños de sol para broncearse. La luz UV tiene varios efectos biológicos sobre las células. Especial importancia para la carcinogenia es su capacidad de producir daños en el ADN mediante la formación de dímeros de pirimidina. Este tipo de lesiones del ADN se repara por el sistema de reparación mediante escisión de nucleótidos. Cuando la exposición a la luz UV es importante, los sistemas de reparación se ven superados y aparece el cáncer de piel. Como se ha comentado anteriormente, los pacientes con la enfermedad hereditaria llamada *xerodermia pigmentaria* presentan defectos en la vía de reparación mediante escisión de nucleótidos. Como cabe esperar, muestran un aumento muy importante de la predisposición al cáncer de piel.

RESUMEN

CARCINOGENIA POR RADIACIÓN

- La radiación ionizante produce rotura y reordenamientos de cromosomas y, con menos frecuencia, mutaciones puntuales, cualquiera de los cuales puede afectar a los genes del cáncer y determinar así un proceso de carcinogenia.
- Los rayos UV de la luz solar inducen la formación de dímeros de pirimidina en el ADN, que provocan mutaciones que pueden originar carcinomas epidermoides y melanomas cutáneos.

Oncogenia por virus y otros gérmenes

Muchos virus ADN y ARN resultan oncógenos en animales tan diferentes como ranas o primates. Sin embargo y a pesar de intensos esfuerzos, solo unos pocos virus se han vinculado con el cáncer humano. A continuación se analizan los virus oncógenos humanos y también se comenta la implicación de la bacteria *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico.

Virus ARN oncógenos

Aunque el estudio de los retrovirus animales ha aportado importantes datos sobre la base molecular del cáncer, solo un retrovirus humano, el virus de la leucemia de linfocitos T humano de tipo 1 (HTLV-1), está implicado de forma clara en la patogenia del cáncer en las personas.

El HTLV-1 causa el *linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto* (LLTA), un tumor endémico en algunas regiones de Japón, el Caribe, América del Sur y África y que se describe de forma esporádica en otras zonas, incluido EE. UU. A nivel mundial, se estima que 15-20 millones de personas están infectadas por HTLV-1. Igual que sucede con el virus de la inmunodeficiencia humana responsable del sida, el HTLV-1 muestra tropismo por los linfocitos T CD4+, y este subgrupo de linfocitos es la principal diana de la transformación neoplásica. La infección humana se produce por transmisión de linfocitos T infectados por vía sexual, hemoderivados o lactancia. La leucemia se desarrolla solo en un 3-5% de los infectados y, en general, lo hace tras una latencia prolongada de 40-60 años.

Existen pocas dudas de que la infección por HTLV-1 de los linfocitos T es necesaria para la leucemogenia, pero no están claros los mecanismos moleculares de la transformación. A diferencia de lo que sucede en varios retrovirus murinos, el HTLV-1 no contiene un oncogén y no se ha identificado un patrón constante de integración del provirus cerca de un protooncogén. Sin embargo, en las células leucémicas la integración del virus muestra un patrón clonal. Dicho de otro modo, aunque el lugar en el que se integra el virus dentro de los cromosomas del huésped es aleatorio (el ADN del virus se encuentra en localizaciones distintas en los distintos tumores), todas las células de un cáncer determinado muestran el mismo lugar de integración. Esto no sería así si el HTLV-1 fuera un mero pasajero que infecta las células tras su transformación e implica que el virus debe haber estado presente en el momento de la transformación, situándolo en el «lugar del crimen».

El genoma del HTLV-1 contiene las regiones *gag, pol, env* y de repeticiones terminales largas típicas de todos los retrovirus, pero, a diferencia de otros virus leucemógenos, contiene otro gen que se denomina *tax*. **Varios aspectos de la actividad transformante del HTLV-1 se pueden atribuir a Tax, el producto proteico del gen *tax*.** Tax es esencial para la replicación del virus porque estimula la transcripción del ARN vírico a partir de la repetición terminal larga en 5′. Sin embargo, Tax también altera la transcripción de varios genes de las células huésped e interacciona con algunas proteínas transmisoras de señales de las mismas. De este modo, Tax contribuye a la adquisición de varias características del cáncer, entre las que destacan:

- *Aumento de la supervivencia y el crecimiento de las células infectadas.* Parece que Tax interacciona con la PI3 cinasa y estimula la cascada de transmisión de señales distales, que fomenta, como recordará, la supervivencia celular y alteraciones metabólicas que favorecen el crecimiento de las células. Tax también regula al alza la expresión de ciclina D y reprime la expresión de múltiples inhibidores de CDK, cambios que fomentan la progresión del ciclo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

celular. Por último, Tax puede activar el factor de transcripción NF-κB, que fomenta la supervivencia de muchos tipos celulares, incluidos los linfocitos.

- *Aumento de la inestabilidad genómica.* Tax puede producir también inestabilidad genómica porque interfiere en las funciones de reparación del ADN e inhibe los puntos de control del ciclo celular activados por las lesiones del ADN. En concordancia con estos defectos, las leucemias asociadas a este virus suelen ser muy aneuploides.

Todavía se desconocen los pasos exactos que determinan la aparición de una leucemia/linfoma T del adulto, pero el siguiente escenario se considera posible. La infección por HTLV-1 produce la expansión de una población policlonal no maligna de células mediante los efectos estimuladores de Tax sobre la proliferación celular. Los linfocitos T que proliferan tienen un riesgo de sufrir mutaciones e inestabilidad genómica aumentado por los efectos de Tax y posiblemente de otros factores víricos. Esta inestabilidad permite que se acumulen mutaciones oncógenas y podría culminar en la aparición de una población de linfocitos T monoclonales neoplásicos. Las mutaciones conductoras más frecuentes identificadas hasta la fecha parecen estimular la transmisión de señales por el receptor del linfocito T y la activación de NF-κB.

RESUMEN

VIRUS ARN ONCÓGENOS

- El HTLV-I causa una leucemia T endémica en Japón y el Caribe.
- El genoma del HTLV-I codifica una proteína vírica, llamada *Tax*, que estimula la proliferación, mejora la supervivencia celular e interfiere en el control del ciclo celular. Aunque esta proliferación inicialmente es policlonal, los linfocitos T que proliferan tienen un aumento del riesgo de sufrir mutaciones secundarias que podría conducir al desarrollo de una leucemia monoclonal.

Virus ADN oncógenos

Igual que sucede con los virus ARN, se han identificado varios virus ADN que provocan tumores en animales. Cinco de estos virus ADN, el VPH, el virus de Epstein Barr (VEB), el virus herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK, llamado también virus herpes humano 8 [VHH-8]), un polioma virus llamado virus de las células de Merkel y el virus de la hepatitis B (VHB), tienen especial interés, dado que se asocian mucho a cáncer humano. El VHSK y el sarcoma de Kaposi se analizan en el capítulo 5. El virus de las células de Merkel se asocia a un tipo determinado de cáncer, el carcinoma de células de Merkel, demasiado infrecuente para merecer un comentario. Los demás se analizan a continuación y también se analizan brevemente los efectos oncógenos del virus de la hepatitis C, un virus ARN, pero que se analiza al hablar del VHB porque ambos se asocian a las hepatopatías crónicas y el cáncer de hígado.

Virus del papiloma humano

Se han identificado numerosos tipos distintos genéticamente de VPH. Algunos de estos tipos (p. ej., 1, 2, 4 y 7) producen papilomas escamosos benignos (verrugas) en las personas (v. capítulos 18 y 24). Las verrugas genitales tienen bajo potencial maligno y se asocian también al VPH de bajo riesgo, sobre todo a los VPH-6 y 11. Por el contrario, los virus de alto riesgo (p. ej., tipos 16 y 18) producen varios cánceres, sobre todo carcinoma epidermoide de cuello uterino y anogenital. Además,

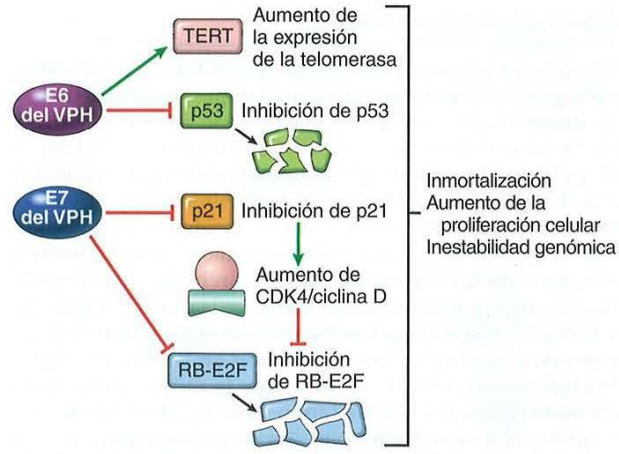


Figura 6.33 Efectos transformantes de la proteína E6 y E7 del VPH. El efecto neto de las proteínas E6 y E7 del VPH es inmortalizar las células y eliminar los frenos de la proliferación celular.

al menos un 20% de los carcinomas bucofaríngeos, sobre todo los de origen amigdalino, se asocian al VPH de alto riesgo.

El potencial oncógeno del VPH puede relacionarse con productos de dos genes víricos tempranos, E6 y E7 (fig. 6.33), cada uno de los cuales realiza varias actividades prooncógenas.

- *Actividades oncógenas de E6.* La proteína E6 se liga a p53 e interviene en su degradación, pero también estimula la expresión de TERT, la subunidad catalítica de la telomerasa, que, como recordará, contribuye a la inmortalización de las células. E6 de los VPH de alto riesgo muestra una afinidad por p53 mayor que E6 de los VPH de bajo riesgo, una propiedad que posiblemente contribuya a la oncogenia.
- *Actividades oncógenas de E7.* La proteína E7 tiene efectos complementarios a los de E6, todos ellos centrados en acelerar el paso de las células por el punto de control G_1-S del ciclo celular. Se liga a la proteína RB y desplaza los factores de transcripción E2F, que normalmente se encuentran secuestrados por RB, fomentando de este modo la progresión por el ciclo celular. Igual que sucede con las proteínas E6 y p53, las proteínas E7 de los VPH de alto riesgo muestran una mayor afinidad por RB que las de los virus de bajo riesgo. E7 también inactiva los inhibidores de CDK p21 y p27 y se liga y posiblemente active las ciclinas E y A.

Un factor adicional que contribuye al potencial oncógeno del VPH es la integración del virus en el genoma del huésped. En las verrugas benignas, el genoma del VPH se mantiene no integrado en forma episómica, pero en los cánceres el genoma del virus se integra de forma aleatoria en el genoma del huésped. La integración interrumpe una región reguladora negativa del ADN vírico, lo que se traduce en una sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7. Además, las células que contienen el genoma del virus integrado presentan una inestabilidad genómica significativamente mayor, que puede contribuir a la adquisición de mutaciones prooncógenas en los genes del cáncer del huésped.

En resumen, **los VPH de alto riesgo codifican proteínas oncógenas que inactivan RB y p53, activan los complejos ciclina-CDK y evitan la senescencia celular.** Resulta así evidente que las proteínas del VPH fomentan muchas de las características del cáncer. La importancia de la infección por este virus en el origen del cáncer de cuello uterino se ha

booksmedicos.org

confirmado dada la eficacia de las vacunas frente al VPH en la prevención de este tumor. Sin embargo, la propia infección por el VPH no es suficiente para la carcinogenia y la transformación florida exige las mutaciones en genes del cáncer del huésped, como *RAS*. Un alto porcentaje de mujeres infectadas por el VPH eliminan la infección por mecanismos inmunitarios, pero otras no lo consiguen, algunas por alteraciones inmunitarias adquiridas, entre las cuales se encuentran la infección por el VIH. Como cabría esperar, las mujeres coinfectadas por el VPH de alto riesgo y el VIH tienen un riesgo especialmente alto de desarrollar un cáncer de cuello uterino.

Virus de Epstein-Barr

El VEB, miembro de la familia de los virus herpes, fue el primer virus relacionado con un tumor humano, el linfoma de Burkitt. Este linfoma es agresivo y endémico en determinadas regiones de África, pero aparece de forma esporádica en el resto del mundo. En las regiones endémicas, las células tumorales de todos los pacientes portan el genoma del VEB. Desde su descubrimiento inicial en este linfoma hace unos 50 años, el VEB se ha detectado en las células de una lista sorprendentemente amplia de tumores, entre los que destacan la mayor parte de los carcinomas nasofaríngeos y un grupo de linfomas T, linfomas NK, carcinomas gástricos y, de forma menos frecuente, sarcomas, sobre todo en inmunodeprimidos.

El mecanismo mediante el cual el VEB produce linfomas B como el linfoma de Burkitt es complejo y se comprende de forma incompleta, pero se puede percibir mejor si se analizan los efectos del virus sobre los linfocitos B normales. El VEB utiliza el receptor del complemento CD21 para unirse a los linfocitos B e infectarlos. *In vitro*, esta infección determina una proliferación policlonal de linfocitos B con aparición de líneas celulares linfoblastoides B inmortales. Un gen codificado por el VEB, *LMP1* (proteína latente de membrana 1), actúa como oncogén, como demuestra su capacidad de inducir linfomas B en ratones transgénicos. LMP1 induce la proliferación de linfocitos B, imitando los efectos de un receptor clave de la superficie llamado CD40. CD40 se activa normalmente mediante la interacción con los ligandos de CD40 expresados principalmente en los linfocitos T. Por el contrario, LMP1 está activo de forma constitutiva y estimula la transmisión de señales por la vía NF-κB y JAK/STAT, que estimulan ambas la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B. Por tanto, el virus «pide prestada» la vía de activación normal de los linfocitos B para estimular su propia replicación expandiendo la reserva de células infectadas. Otra proteína codificada por el VEB, EBNA2, transactiva varios genes del huésped, incluida la ciclina D y la familia *SRC* de protooncogenes. Además, el genoma del VEB contiene una citocina vírica, vIL-10, que roba del genoma del huésped. Esta citocina vírica puede evitar que los macrófagos y monocitos activen a los linfocitos T y destruyan las células infectadas por el virus. En las personas normales a nivel inmunitario, la proliferación de linfocitos B policlonales dirigida por el VEB se controla con facilidad gracias a los linfocitos T citotóxicos, y el paciente afectado sigue asintomático o presenta un episodio autolimitado de mononucleosis infecciosa. Sin embargo, en un pequeño número de linfocitos B infectados por el VEB se produce una regulación a la baja de proteínas víricas inmunógenas, como LMP-1 y EBNA2, por lo que entran en una reserva de linfocitos B de memoria de larga duración, que persisten durante toda la vida.

Dados estos datos, ¿cómo contribuye el VEB a la aparición del linfoma de Burkitt endémico? La figura 6.34 muestra una opción. En las regiones mundiales en las que el linfoma de Burkitt es endémico, las infecciones concomitantes, como el

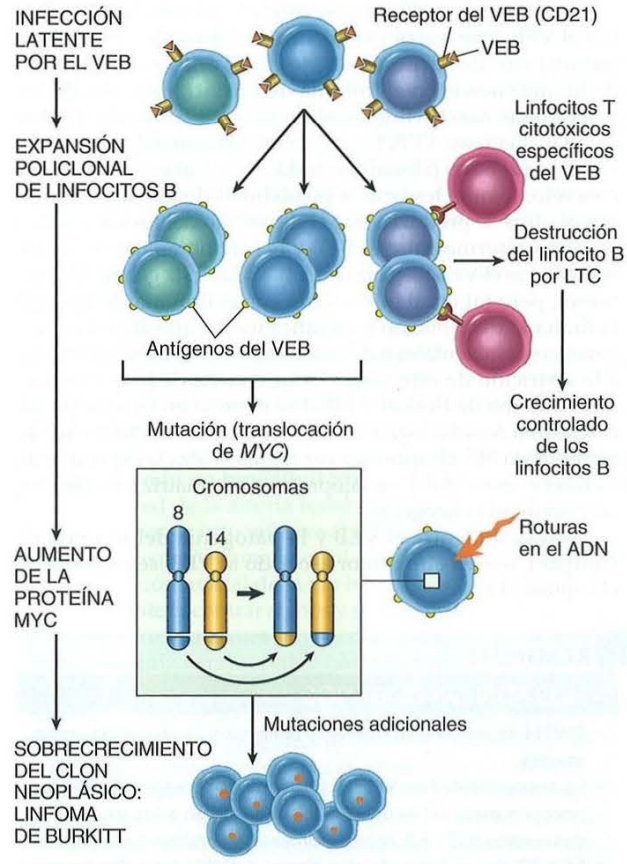


Figura 6.34 Posible evolución del linfoma de Burkitt inducido por el VEB.

paludismo, alteran la competencia inmunitaria, permitiendo una proliferación mantenida de los linfocitos B. Al final, los linfocitos T citotóxicos eliminan la mayor parte de los linfocitos B infectados por el VEB, pero un pequeño porcentaje sobreviven. Parece que el linfoma aparece a partir de esta población residual porque adquieren mutaciones específicas, sobre todo translocaciones que activan el oncogén *MYC*. Se debería recordar que en las regiones no endémicas, un 80% de estos tumores no se relacionan con el VEB, pero prácticamente todos los tumores endémicos y esporádicos presentan la translocación t(8;14) u otras translocaciones que alteran la regulación de *MYC*. Por tanto, aunque los linfomas de Burkitt esporádicos se activan por mecanismos distintos de la infección por el VEB, parece que siempre se desarrollan por vías oncógenas similares.

El papel oncógeno del VEB es más directo en los linfomas B positivos para VEB de los inmunodeprimidos. Algunos pacientes con sida o que reciben tratamiento inmunodepresor para prevenir el rechazo de un injerto desarrollan linfomas B positivos para el VEB, a menudo en múltiples localizaciones. Estas proliferaciones son policlonales inicialmente, pero luego se convierten en lesiones monoclonales. A diferencia del linfoma de Burkitt, los tumores que afectan a inmunodeprimidos no suelen tener la translocación de *MYC* y expresan de forma constante LMP-1 y EBNA2, que, como se ha comentado anteriormente, son antigénicos y pueden ser reconocidos por los linfocitos T citotóxicos. Estas proliferaciones potencialmente mortales pueden ser controladas si se recupera la función de los linfocitos T, como se consigue retirando el tratamiento inmunodepresor en los trasplantados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El *carcinoma nasofaríngeo* se asocia también a la infección por el VEB. Este tumor es endémico en el sur de China, algunas regiones de África y entre los inuit árticos. A diferencia de lo que sucede en el linfoma de Burkitt, un 100% de los carcinomas nasofaríngeos obtenidos de cualquier región del planeta tienen VEB. El sitio de integración del genoma del virus es idéntico (clonal) en todas las células de un tumor concreto, lo que descarta la posibilidad de que la infección por el virus se produzca tras el desarrollo del tumor. La asociación uniforme entre el VEB y el carcinoma nasofaríngeo sugiere que el VEB juega un papel central en la génesis de este tumor, pero (al igual que sucede con el linfoma de Burkitt) la limitada distribución geográfica indica que otros factores genéticos, ambientales o de ambos tipos contribuyen también a la aparición de este tumor. A diferencia de lo que ocurre en el linfoma de Burkitt, LMP-1 se expresa en las células del carcinoma nasofaríngeo y, como sucede en los linfocitos B, activa la vía NF-κB, que a su vez regula al alza la expresión de factores como VEGF y metaloproteasas de matriz, que pueden contribuir a la oncogenia.

La relación entre el VEB y la patogenia del linfoma de Hodgkin, que es otro tumor asociado al VEB, se comenta en el capítulo 12.

RESUMEN

VIRUS ADN ONCÓGENOS

- El VPH se asocia a las verrugas benignas y al cáncer de cuello uterino.
- La oncogenicidad del VPH se relaciona con la expresión de dos oncoproteínas del virus, E6 y E7, que se ligan a los supresores de tumores p53 y RB, respectivamente, neutralizando su función.
- E6 y E7 de las cepas de alto riesgo del VPH (que dan lugar a cánceres) muestran una afinidad más alta por sus dianas que las mismas proteínas de las cepas de bajo riesgo del virus (que son origen de las verrugas benignas).
- El VEB está relacionado con la patogenia del linfoma de Burkitt, los linfomas en inmunodeprimidos, el linfoma de Hodgkin, los raros linfomas T y de células NK, el carcinoma nasofaríngeo, un pequeño grupo de carcinomas gástricos y, con menos frecuencia, sarcomas.
- Algunos productos génicos del VEB contribuyen a la oncogenia estimulando las vías de proliferación normales de los linfocitos B. El compromiso concomitante de la competencia inmunitaria permite una proliferación mantenida de los linfocitos B, que puede culminar en la aparición de un linfoma.

Virus de la hepatitis B y C

Existen potentes evidencias epidemiológicas que apoyan la relación entre el VHB y el virus de la hepatitis C (VHC) y el hepatocarcinoma (v. capítulo 16). **Se estima que un 70-85% de los hepatocarcinomas a nivel mundial se producen por el VHB o el VHC.** Sin embargo, el modo de acción de estos virus en la oncogenia no está bien aclarado. Los genomas de estos dos virus no codifican ninguna oncoproteína vírica y, aunque el ADN del VHB se integra en el genoma humano, no se describe un patrón constante de integración en los hepatocitos. De hecho, los efectos oncógenos del VHB y del VHC son multifactoriales y parece que el dominante es una inflamación crónica de mecanismo inmunitario con muerte de los hepatocitos, lo que produce regeneración y cambios genómicos. Aunque en general se considera que el sistema inmunitario es protector, recientes investigaciones han demostrado que, cuando existe inflamación crónica no resuelta, como ocurre en la hepatitis vírica o la gastritis crónica por *H. pylori* (v. más adelante), la respuesta inmunitaria puede hacerse maladaptativa e inducir la oncogenia.

Igual que sucede con cualquier causa de lesión hepatocelular, la infección vírica crónica determina una proliferación compensadora de hepatocitos. Este proceso regenerativo se facilita y mantiene gracias a múltiples factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas elaboradas por las células inmunitarias activadas y que fomentan la supervivencia celular, el remodelado de los tejidos y la angiogenia. Las células inmunitarias activadas también elaboran otros mediadores, como las especies reactivas del oxígeno, que son genotóxicas y mutágenas. Un paso molecular clave parece la activación de la vía del factor nuclear κB (NF-κB) en los hepatocitos causada por mediadores producidos por las células inmunitarias activadas. La activación de esta vía bloquea la apoptosis y permite a los hepatocitos que se dividen sufrir estrés genotóxico y acumular mutaciones. Aunque parece que este mecanismo es el dominante en la patogenia del hepatocarcinoma inducido por virus, tanto el VHB como el VHC contienen también proteínas en sus genomas que pueden fomentar de forma más directa la aparición de un cáncer. En el genoma del VHB, se incluye un gen llamado *HBx*, y los ratones modificados genéticamente para contener transgenes de HBx desarrollan hepatocarcinomas. *HBx* puede activar de forma directa o indirecta diversos factores de transcripción y vías de transducción de señales e interferir en la función de p53. Además, la integración del virus puede provocar reordenamientos secundarios de diversos cromosomas y producir múltiples deleciones, que podrían involucrar a genes supresores de tumores todavía no conocidos.

El VHC, un virus ARN, se relaciona también de forma estrecha con la patogenia del hepatocarcinoma. Los mecanismos moleculares que utiliza este virus están todavía peor definidos que los del VHB. Además de daño hepático crónico y regeneración compensadora, los componentes del genoma del VHC, como la proteína del *core* del VHC, pueden tener un efecto directo sobre la oncogenia, posiblemente por activación de una serie de vías de transducción de señales que fomentan el crecimiento.

RESUMEN

VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C

- Entre un 70 y un 85% de los hepatocarcinomas a nivel mundial se deben a la infección por el VHB o el VHC.
- Los efectos oncógenos del VHB y el VHC son multifactoriales, pero el predominante parece la inflamación crónica de mecanismo inmunitario con lesiones hepatocelulares, estimulación de la proliferación de hepatocitos y producción de especies reactivas del oxígeno, que pueden lesionar el ADN.
- La proteína HBx del VHB y la proteína del *core* del VHC pueden activar diversas vías de transducción de señales, que también pueden contribuir a la carcinogenia.

Helicobacter pylori

La infección por *H. pylori* está relacionada con la aparición de los adenocarcinomas y linfomas gástricos. Considerada inicialmente causa de las úlceras pépticas, actualmente *H. pylori* tiene el dudoso honor de ser la primera bacteria considerada carcinógena.

El escenario en el que se desarrolla el adenocarcinoma gástrico es parecido al que permite la formación del hepatocarcinoma vinculado al VHB y el VHC. Se relaciona con

booksmedicos.org

una proliferación aumentada de células epiteliales sobre una base de inflamación crónica. Igual que ocurre en la hepatitis vírica, el entorno inflamatorio contiene numerosos agentes genotóxicos, como especies reactivas del oxígeno. La secuencia de cambios histopatológicos incluye la aparición inicial de inflamación/gastritis crónica, seguida de atrofia gástrica, metaplasia intestinal de las células de revestimiento, displasia y cáncer. Esta secuencia tarda décadas en ocurrir y solo afecta a un 3% de los pacientes infectados. Igual que sucede con el VHB o el VHC, el genoma de *H. pylori* contiene genes implicados de forma directa en la oncogenia. Las cepas asociadas al adenocarcinoma gástrico contienen un «islote de patogenicidad» que contiene el gen A asociado a la citotoxina *(CagA)*. Aunque *H. pylori* no es invasiva, inyecta *CagA* en las células epiteliales gástricas, donde realiza muchos efectos, incluido el inicio de una cascada de transmisión de señales que imita una estimulación no regulada por factores de crecimiento.

Como se comentó anteriormente, *H. pylori* se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar linfomas gástricos también. Estos linfomas son B y, como los linfocitos B transformados crecen siguiendo un patrón que recuerda al tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), se han denominado *linfomas MALT* (v. capítulo 12). No se comprende bien la patogenia molecular, aunque parece que involucra una serie de factores específicos de cada cepa de *H. pylori*, junto con factores genéticos del huésped, como polimorfismos en los promotores de las citocinas inflamatorias, como IL-1β y el factor de necrosis tumoral (TNF). Se piensa que la infección por *H. pylori* determina la activación de los linfocitos T reactivos frente a *H. pylori*, lo que provoca una proliferación policlonal de los linfocitos B. Con el tiempo, estos linfocitos B proliferativos dan origen a un tumor monoclonal B, quizá por la acumulación de mutaciones en los genes reguladores del crecimiento. Según este modelo, la erradicación del germen en las fases iniciales de la enfermedad mediante antibioterapia consigue que regrese el linfoma porque elimina el estímulo antigénico para los linfocitos T. El linfoma MALT es un notable ejemplo de tumor que depende de las señales generadas por interacciones con las células inmunitarias del huésped para crecer y sobrevivir.

RESUMEN

HELICOBACTER PYLORI

- La infección por *H. pylori* se ha relacionado con el adenocarcinoma y el linfoma MALT gástricos.
- El mecanismo de los cánceres gástricos inducidos por *H. pylori* es multifactorial e incluye la inflamación crónica de mecanismo inmunitario, la estimulación de la proliferación de las células gástricas y la elaboración de especies reactivas del oxígeno que lesionan el ADN. Los genes de patogenicidad de *H. pylori*, como *CagA*, pueden contribuir también mediante la estimulación de las vías de los factores de crecimiento.
- Se cree que la infección por *H. pylori* provoca proliferaciones policlonales de linfocitos B y al final aparece un tumor de linfocitos B monoclonal (linfoma MALT) como consecuencia de la acumulación de mutaciones.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS NEOPLASIAS

La importancia de las neoplasias radica en último término en las consecuencias que tienen para los pacientes. Aunque los tumores malignos son más peligrosos que los benignos, cualquier tumor, incluso benigno, puede generar morbilidad y mortalidad. De hecho, todos los tumores tanto benignos como malignos pueden producir problemas por: 1) localización y compresión de estructuras adyacentes; 2) actividad funcional, como síntesis de hormonas o desarrollo de síndromes paraneoplásicos; 3) hemorragia e infecciones cuando el tumor se ulcera a través de superficies adyacentes; 4) síntomas producidos por rotura o infarto, y 5) caquexia o adelgazamiento. La siguiente discusión analiza los efectos del tumor sobre el huésped, la gradación y estadificación clínica del cáncer y el diagnóstico de laboratorio de las neoplasias.

Efectos del tumor sobre el huésped

La localización del tumor es importante tanto en las lesiones benignas como malignas. Un adenoma hipofisario pequeño (1 cm) puede comprimir y destruir la glándula normal que lo rodea, causando un hipopituitarismo. Un leiomioma de 0,5 cm en la pared de la arteria renal puede reducir el riego del riñón y ocasionar isquemia renal e hipertensión y un tumor del mismo pequeño tamaño en el colédoco podría ocasionar una obstrucción mortal de la vía biliar.

Es frecuente encontrar signos y síntomas por la producción de hormonas en pacientes con neoplasias benignas o malignas de las glándulas endocrinas. Los adenomas y carcinomas originados en las células β de los islotes de Langerhans pancreáticos pueden producir un hiperinsulinismo, que en ocasiones resulta mortal. Algunos adenomas y carcinomas de la corteza suprarrenal alteran los mecanismos de la homeostasis porque elaboran hormonas esteroideas (p. ej., aldosterona, que induce retención de sodio, hipertensión e hipopotasemia). Esta actividad hormonal es mucho más frecuente en un tumor benigno diferenciado que en un carcinoma.

Un tumor puede ulcerarse a través de una superficie y ocasionar un sangrado o infección secundaria. Las neoplasias benignas o malignas que protruyen hacia la luz intestinal pueden quedar atrapadas en la onda peristáltica del intestino y provocar una invaginación (v. capítulo 15) con el consiguiente infarto u obstrucción intestinal.

Caquexia tumoral

Muchos pacientes con cáncer experimentan una pérdida progresiva de la grasa corporal y de la masa magra corporal, que se asocia a una debilidad intensa, con anorexia y anemia, situación que se denomina *caquexia*. Existe cierta correlación entre el tamaño y la diseminación del cáncer y la gravedad de la caquexia. Sin embargo, la caquexia no se debe a las exigencias nutricionales del tumor. Aunque a menudo los pacientes oncológicos tienen anorexia, las evidencias actuales indican que la caquexia es fruto de la acción de factores solubles, como las citocinas elaboradas por el tumor y el huésped, más que de la falta de ingesta de alimentos. En los pacientes oncológicos, el gasto calórico sigue siendo alto y el metabolismo basal aumenta, a pesar de la escasa ingesta. Esto contrasta con la reducción del metabolismo basal que aparece como respuesta adaptativa en el ayuno. No se comprende bien la base de estas alteraciones metabólicas. Se sospecha que el TNF y otras citocinas elaboradas por los macrófagos en respuesta a las células tumorales o por las propias células tumorales median la caquexia. El TNF suprime el apetito e inhibe la acción de la lipoproteína lipasa, evitando la liberación de ácidos grasos libres de las lipoproteínas. No existe ningún tratamiento satisfactorio para la caquexia tumoral, salvo la resección de la causa de base, que es el tumor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Síndromes paraneoplásicos

Los complejos sintomáticos que aparecen en pacientes con cáncer y que no se pueden explicar por una diseminación local o a distancia del tumor ni por la producción de hormonas propias del tejido de origen del tumor se denominan *síndromes paraneoplásicos*. Aparecen en un 10-15% de los pacientes con cáncer y es importante reconocerlos por diversos motivos:

- Estos síndromes pueden representar la manifestación más precoz de una neoplasia oculta.
- En los pacientes afectados, los cambios patológicos pueden asociarse a una enfermedad clínica relevante e incluso mortal.
- El complejo sintomático puede confundirse con una enfermedad metastásica y confundir el tratamiento.

Los síndromes paraneoplásicos son diversos y se asocian a muchos tumores distintos (tabla 6.6). **Los síndromes paraneoplásicos más frecuentes son hipercalcemia, síndrome de Cushing y endocarditis trombótica no bacteriana,** y las neoplasias que con más frecuencia se asocian a estos síndromes u otros son los cánceres de mama y pulmón y los tumores malignos hematológicos. La hipercalcemia de los pacientes oncológicos es multifactorial, pero el mecanismo más importante es la síntesis por las células tumorales de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP). Otros factores implicados proceden del tumor, como el TGF-α y la forma activa de la vitamina D. Otro mecanismo posible de la hipercalcemia es la existencia de metástasis osteolíticas diseminadas en el hueso; sin embargo, cabe recordar que la hipercalcemia secundaria a metástasis esqueléticas no es un síndrome paraneoplásico. El síndrome de Cushing que aparece como fenómeno paraneoplásico se suele deber a la producción ectópica de ACTH o polipéptidos parecidos a ACTH por las células tumorales, como sucede en el carcinoma microcítico o de células pequeñas pulmonar.

Los síndromes paraneoplásicos también pueden manifestarse como hipercoagulabilidad, con aparición de trombosis venosas y endocarditis trombótica no bacteriana (v. capítulo 11). Otras manifestaciones son las acropaquias de los dedos y la osteoartropatía hipertrófica de los pacientes con carcinomas de pulmón (v. capítulo 13). Otros síndromes se comentarán al abordar los cánceres de los distintos órganos del cuerpo.

Tabla 6.6 Síndromes paraneoplásicos

Síndrome clínico	Principales formas de neoplasia	Mecanismos/agentes causales
Endocrinopatías		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de células pequeñas pulmonares Carcinoma de páncreas Tumores neurales	ACTH o sustancia parecida a ACTH
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	Carcinoma de células pequeñas pulmonares, neoplasias intracraneales	Hormona antidiurética u hormonas natriuréticas auriculares
Hipercalcemia	Carcinoma epidermoide pulmonar Carcinoma de mama Carcinoma renal Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea, TGF-α
Hipoglucemia	Fibrosarcoma Otros sarcomas mesenquimatosos Carcinoma de ovario	Insulina o sustancia parecida a la insulina
Policitemia	Carcinoma renal Hemangioma cerebeloso Hepatocarcinoma	Eritropoyetina
Síndromes nerviosos y musculares		
Miastenia	Carcinoma broncógeno, timoma	Inmunitario
Trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico	Carcinoma de mama, teratoma	Inmunitario
Trastornos dermatológicos		
Acantosis *nigricans*	Carcinoma gástrico Carcinoma pulmonar Carcinoma uterino	Inmunitario; secreción del factor de crecimiento epidérmico
Dermatomiositis	Carcinomas broncógenos y de mama	Inmunitario
Cambios óseos, articulares y de tejidos blandos		
Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias de los dedos	Carcinoma broncógeno	Desconocido
Trastornos vasculares y hematológicos		
Trombosis venosa (fenómeno de Trousseau)	Carcinoma de páncreas Carcinoma broncógeno Otros cánceres	Productos del tumor (mucinas que activan la coagulación)
Endocarditis trombótica no bacteriana	Cánceres avanzados	Hipercoagulabilidad
Anemia	Timoma	Inmunitario
Otros		
Síndrome nefrótico	Diversos cánceres	Antígenos tumorales, inmunocomplejos

ACTH, hormona adrenocorticótropa; *IL-1*, interleucina 1; *TGF-α*, factor de crecimiento transformador α; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

booksmedicos.org

Gradación y estadificación del cáncer

Es preciso tener métodos para cuantificar la posible agresividad clínica de una neoplasia y determinar la extensión y el grado de diseminación en cada paciente para poder establecer el pronóstico exacto y comparar los resultados de los distintos protocolos terapéuticos. Por ejemplo, los resultados de tratar los adenocarcinomas bien diferenciados de tiroides limitados a la glándula tiroidea serán, en general, muy distintos de los que se pueden conseguir al tratar un carcinoma anaplásico de tiroides con invasión de los órganos cervicales. Se han desarrollado sistemas para expresar, al menos de forma semicuantitativa, el nivel de diferenciación o *grado* y la extensión de la diseminación de un cáncer en un paciente, o *estadio*, como parámetros para definir la gravedad clínica del cuadro. Es importante recordar que **el estadio tiene mayor utilidad clínica que el grado.**

- *Gradación.* La gradación del cáncer se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales y, en algunos cánceres, en el número de mitosis y la existencia de algunas características arquitecturales. Se han desarrollado sistemas de gradación para cada tipo de tumor maligno y, en general, pueden incluir desde dos categorías (bajo y alto grado) a cuatro. Los criterios para definir cada grado son distintos en los diferentes tumores y no se detallan aquí, pero básicamente todos tratan de determinar en qué medida las células tumorales se parecen o no a sus equivalentes normales. Aunque el grado histológico resulta útil, la correlación entre el aspecto histológico y el comportamiento biológico dista mucho de ser perfecta. Dada esta dificultad y para evitar una cuantificación espuria, es frecuente caracterizar una neoplasia concreta con términos descriptivos, como adenocarcinoma mucosecretor bien diferenciado gástrico o adenocarcinoma pancreático poco diferenciado.
- *Estadificación.* La estadificación de los cánceres sólidos depende del tamaño de la lesión primaria, del grado de extensión a los ganglios linfáticos regionales y de la existencia o no de metástasis hematógenas. El principal sistema de estadificación empleado actualmente es el del American Joint Committee on Cancer. Este sistema utiliza una clasificación llamada *sistema TNM: T,* que significa tumor primario, *N,* que significa afectación ganglionar y *M,* por metástasis. El TNM varía para cada forma específica de cáncer, aunque existen principios generales. La lesión primaria se clasifica como de T1 a T4 en función del aumento de tamaño. T0 alude a una lesión *in situ*. N0 indica ausencia de afectación ganglionar, mientras que de N1 a N3 indica afectación de un número cada vez mayor de ganglios y a distancias distintas. M0 indica ausencia de metástasis a distancia, mientras que M1 o en ocasiones M2 indica la presencia y el número estimado de metástasis.

En la práctica moderna, la gradación y la estadificación de los tumores se complementan con la caracterización molecular, según se describe más adelante.

RESUMEN

ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS TUMORES

- La *caquexia*, definida como la pérdida progresiva de masa grasa y magra corporal, asociada a una profunda debilidad, anorexia y anemia, se debe a la liberación de citocinas por el tumor o el huésped.
- Los síndromes paraneoplásicos, definidos como síntomas sistémicos que no se pueden explicar por la diseminación del tumor o la producción de hormonas apropiadas del tejido, se deben a una producción ectópica y secreción de sustancias bioactivas, como ACTH, PTHrP o TGF-α.
- La gradación de los tumores depende de su aspecto citológico y se basa en la idea de que el comportamiento y la diferenciación se relacionan, de forma que los tumores poco diferenciados se comportan de forma más agresiva.
- La estadificación (extensión del tumor), que se valora mediante exploración quirúrgica o técnicas radiológicas, depende del tamaño, la diseminación local o a ganglios regionales y las metástasis a distancia. La estadificación tiene mayor utilidad clínica que la gradación.

Diagnóstico de laboratorio del cáncer

Cada año el diagnóstico de laboratorio del cáncer se hace más complejo, especializado y sofisticado. En cada una de las neoplasias que se mencionan en esta obra, los expertos han definido varias subcategorías; sin embargo, antes de correr, se tiene que saber andar. Cada una de las siguientes secciones trata de resumir los conocimientos actuales sin entrar en detalles de las tecnologías.

Métodos morfológicos

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico de laboratorio del cáncer no plantea dificultades. Los dos extremos del espectro benigno-maligno no plantean dificultades; sin embargo, en el centro existe una «tierra de nadie» donde se debe tener cuidado. Los clínicos suelen infraestimar la contribución que ellos pueden hacer al diagnóstico de una neoplasia. Los datos clínicos y radiológicos resultan esenciales para establecer un diagnóstico anatomopatológico exacto. Los cambios inducidos por radiación en la piel o la mucosa pueden ser parecidos a los de un cáncer. Los cortes de una fractura en fase de cicatrización pueden confundirse con un osteosarcoma. La valoración de laboratorio de una lesión solo puede ser buena cuando la muestra remitida lo es, de forma que es importante obtener una muestra adecuada y representativa y conservarla bien.

Existen varios métodos de muestreo, como la escisión o la biopsia, la punción-aspiración con aguja fina y las extensiones citológicas. Cuando resulte imposible resecar la lesión, elegir un lugar adecuado para biopsiar una masa de gran tamaño pasa por saber que los márgenes pueden no ser representativos y el centro puede ser necrótico en gran medida. En ocasiones, se debe realizar un *corte en congelación* para determinar la naturaleza de una masa o valorar la presencia de metástasis en los ganglios regionales en pacientes con cáncer. Este método consiste en congelar una muestra y analizar un corte y permite una valoración histológica en pocos minutos. Cuando lo realiza un experto, el diagnóstico intraoperatorio puede ser preciso, pero en algunos casos se consiguen mejores detalles histológicos con métodos habituales más prolongados en el tiempo y, en este caso, es preferible esperar unos días, a pesar de la desventaja que ello suponga, para evitar una cirugía inadecuada o innecesaria.

La *punción-aspiración con aguja fina* de los tumores es otra alternativa muy utilizada. Consiste en aspirar las células de una masa y realizar un estudio citológico tras extenderlas sobre un portaobjetos. Esta técnica se suele emplear en las lesiones palpables de la mama, la tiroides, los ganglios o las glándulas salivales. Las técnicas radiológicas modernas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

permiten usar este método también en estructuras profundas, como el hígado, el páncreas o los ganglios linfáticos pélvicos. El uso de esta técnica evita la cirugía con sus riesgos. Aunque tiene algunas limitaciones, como el pequeño tamaño de la muestra o los errores de muestreo, en manos expertas se convierte en una técnica rápida, fiable y útil.

Las *citologías cervicovaginales* son otro método para la detección del cáncer. Históricamente, se han empleado de forma generalizada para diagnosticar el carcinoma de cuello uterino, a menudo en estadio *in situ*, pero actualmente se emplean también extensiones citológicas para diagnosticar otros muchos tumores malignos, como carcinomas endometriales, broncógenos, de vejiga o próstata y gástricos; para identificar células tumorales en derrame pleural o articular, ascitis y líquido cefalorraquídeo; y, con menos frecuencia, en la valoración de otros tipos de neoplasias. Las células neoplásicas son menos cohesivas que las demás y por eso se sueltan hacia los líquidos o secreciones (fig. 6.35). Se revisan estas células descamadas para descartar anaplasia, lo que sugiere origen tumoral. El gratificante control del cáncer de cuello uterino es la mejor prueba del valor de la citología.

La *inmunohistoquímica* es una potente herramienta complementaria al estudio histológico convencional. La detección de citoqueratina con anticuerpos monoclonales específicos sugiere un diagnóstico de carcinoma indiferenciado en lugar de linfoma de célula grande, y la detección de positividad para el antígeno prostático específico (PSA) en una metástasis permite diagnosticar de forma definitiva que su origen es la próstata. La detección inmunocitoquímica de los receptores de estrógenos permite establecer el pronóstico y orientar el tratamiento de los cánceres de mama.

La *citometría de flujo* se emplea de forma habitual en la clasificación de las leucemias y los linfomas. Este método emplea anticuerpos marcados con fluorescencia frente a moléculas de superficie y antígenos de diferenciación para determinar el fenotipo de las células malignas (v. capítulo 12).

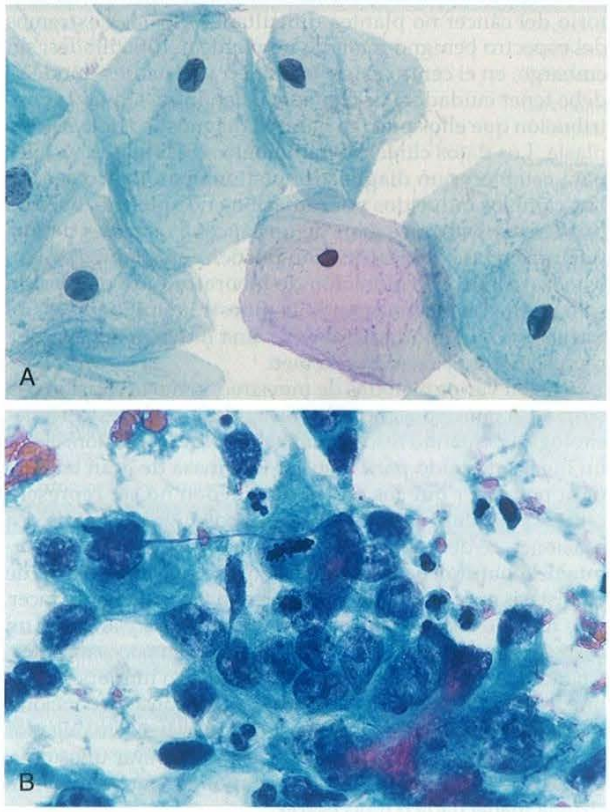


Figura 6.35 (A) Citología de triple toma de un cuello uterino normal. Células grandes planas con núcleos pequeños típicas. (B) Frotis anormal que contiene una sábana de células malignas con núcleos hipercromáticos grandes. El pleomorfismo nuclear es evidente y una célula se encuentra en mitosis. Se observan escasos neutrófilos mezclados, de tamaño mucho menor y con núcleos compactos lobulados. *(Por cortesía del Dr. Richard M. DeMay, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

Marcadores tumorales

El análisis bioquímico de enzimas, hormonas y otros marcadores asociados a los tumores en la sangre no permite establecer el diagnóstico definitivo de un cáncer, pero se puede emplear con diversos grados de éxito como herramienta de detección selectiva y también permite monitorizar la respuesta al tratamiento o detectar recidivas de la enfermedad. La aplicación de este tipo de pruebas se analiza en cada una de las formas específicas de neoplasia que se analizan en los distintos capítulos, por lo que a continuación solo se mencionan unos pocos ejemplos. El PSA, que permite la detección selectiva del adenocarcinoma de próstata, es uno de los marcadores tumorales más empleados en la práctica clínica. Se puede sospechar un carcinoma de próstata cuando se encuentran concentraciones elevadas de PSA en la sangre. Sin embargo, la detección selectiva de PSA también ilustra los problemas que se encuentran con cualquier marcador tumoral. Aunque las concentraciones de PSA suelen estar elevadas en el cáncer, también pueden estarlo en la hiperplasia benigna de próstata (v. capítulo 18). Además, no existe ningún valor concreto que permita asegurar que el paciente no tiene un cáncer. **Por tanto, la determinación de PSA muestra una baja sensibilidad y especificidad y su uso como herramienta para la detección selectiva es bastante discutido.** Sin embargo, esta determinación tiene extrema utilidad para detectar la enfermedad residual o la recidiva tras el tratamiento del carcinoma de próstata. Otros marcadores tumorales empleados en la práctica clínica son el antígeno carcinoembrionario (CEA), que es producido por los carcinomas de colon, páncreas, estómago o mama, y la α-fetoproteína (AFP), elaborada por los hepatocarcinomas, los restos del saco vitelino en las gónadas y en algunos teratocarcinomas y carcinomas embrionarios. Igual que sucede con el PSA, el CEA y la AFP pueden estar elevados en muchas situaciones no neoplásicas y por eso carecen de especificidad y sensibilidad para detectar los cánceres de forma precoz, aunque pueden ser útiles para la monitorización de la enfermedad tras confirmar el diagnóstico. Cuando se extirpa con éxito el tumor, estos marcadores desaparecen del suero y, si reaparecen, casi siempre será por una recidiva. El CEA se analiza en detalle en el capítulo 15 y la α-fetoproteína en el capítulo 16.

Diagnóstico molecular

Cada vez se emplean más técnicas moleculares para el diagnóstico de los tumores y la predicción del pronóstico.

- *Diagnóstico de malignidad.* Como cada uno de los linfocitos B y T tiene reordenamientos de los genes de los receptores de antígenos propios, el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los reordenamientos de los genes del receptor del linfocitos T o las inmunoglobulinas permite diferenciar las proliferaciones monoclonales (neoplásicas) y policlonales (reactivas). Muchas neoplasias hematopoyéticos, además de unos pocos tumores sólidos, se definen por unas translocaciones concretas, lo que permite diagnosticarlos mediante su detección. Por

booksmedicos.org

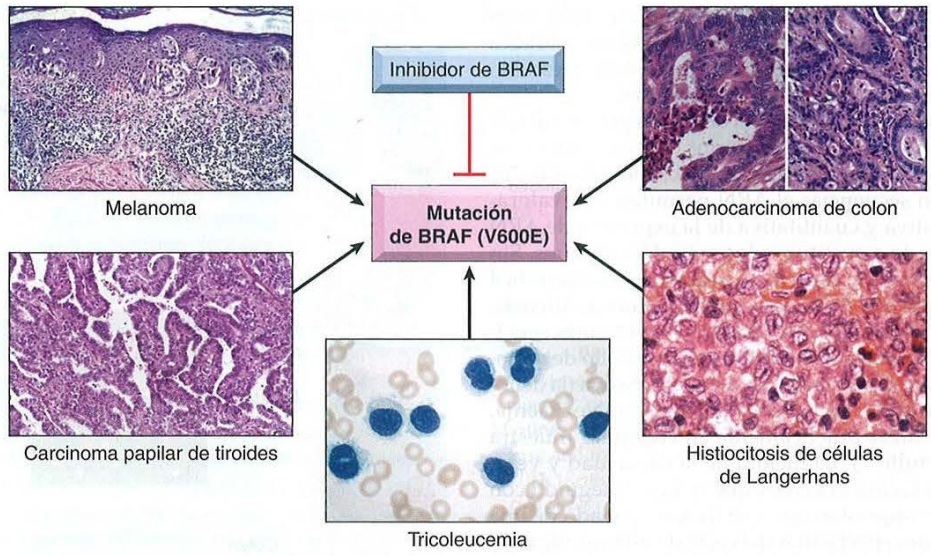


Figura 6.36 Diversos tipos de tumores que comparten la misma mutación, BRAF (V600E), pueden ser candidatos al mismo tratamiento con los inhibidores de BRAF.

ejemplo, el estudio mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o PCR (v. capítulo 7) permite detectar las translocaciones típicas del sarcoma de Ewing y varios linfomas y leucemias. La detección mediante PCR de los transcritos *BCR-ABL* puede confirmar el diagnóstico de leucemia mieloide crónica (v. capítulo 12). Por último, en la actualidad algunas neoplasias malignas hematológicas se definen por mutaciones puntuales en algunos oncogenes concretos. Por ejemplo, como se comentó anteriormente, el diagnóstico de otra neoplasia mieloide llamada *policitemia vera* se realiza identificando mutaciones específicas en *JAK2*, un gen que codifica una tirosina cinasa no receptora.

- *Pronóstico y comportamiento.* Algunas alteraciones genéticas se asocian a mal pronóstico y por eso su presencia determina el tratamiento del paciente. La FISH y la PCR se pueden emplear para detectar la amplificación de oncogenes, como *HER2* y *NMYC*, que aportan información pronóstica y terapéutica en los carcinomas de mama y los neuroblastomas, respectivamente. Actualmente, la secuenciación del genoma del cáncer es práctica habitual en algunos centros y esto permite identificar mutaciones puntuales en genes del cáncer, como *TP53*, que predicen un mal pronóstico en muchos tipos de tumores distintos. Aunque todavía no forma parte del tratamiento convencional, se están realizando esfuerzos por desarrollar pruebas para valorar la respuesta inmunitaria del huésped frente a los tumores, por ejemplo cuantificando el número de linfocitos T citotóxicos infiltrantes, dado que esta herramienta también ayuda a orientar el pronóstico.
- *Detección de enfermedad mínima residual.* Otro uso emergente de las técnicas moleculares es la detección de enfermedad mínima residual tras el tratamiento. Por ejemplo, la detección de transcritos de *BCR-ABL* con PCR mide la enfermedad residual en pacientes tratados por una leucemia mieloide crónica. Reconocer que casi todos los tumores avanzados se asocian a células tumorales circulantes intactas y productos derivados de los tumores (p. ej., ADN libre circulante del tumor) ha generado interés en la posibilidad de seguir la carga de tumor mediante pruebas sensibles en la sangre que detectan secuencias de ácidos nucleicos específicas del tumor.
- *Diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer.* Las mutaciones en línea germinal de varios genes supresores de tumores, como *BRCA1*, aumenta el riesgo de los pacientes de desarrollar algunos tipos de cáncer. Por eso, la detección de estos alelos mutados puede permitir al médico y el paciente desarrollar un protocolo de detección selectiva agresivo y también permitir la cirugía profiláctica. Además, esta detección permite el asesoramiento genético de los familiares de riesgo.
- *Toma de decisiones terapéuticas.* Los tratamientos que antagonizan de forma directa mutaciones específicas se están desarrollando cada vez más, de forma que la identificación de estas mutaciones en el tumor puede orientar el tratamiento dirigido, como se comenta más adelante. Cada vez está más claro que algunas mutaciones susceptibles de ser antagonizadas no respetan las categorías morfológicas. Un ejemplo es la sustitución de valina por glutamato en el aminoácido 600 (V600E) de la serina/treonina cinasa BRAF, que, como recordará, está situada distal a RAS en la vía de transmisión de señales por los factores de crecimiento. Los melanomas con la mutación V600E en *BRAF* responden bien a inhibidores de BRAF, mientras que los melanomas que no la tienen no responden en absoluto. Posteriormente, se observó que la misma mutación V600E existía en un grupo de cánceres muy distintos, incluidos carcinomas de colon y tiroides, la mayor parte de las leucemias de células peludas y muchos casos de histiocitosis de células de Langerhans (fig. 6.36). Estos tumores tienen una morfología muy distinta y se originan en células diferentes, pero comparten la misma lesión oncógena en una vía procrecimiento común.

Perfiles moleculares de los tumores: el futuro del diagnóstico del cáncer

Hasta hace poco tiempo, los estudios moleculares de los tumores se basaban en el análisis de genes individuales. Sin embargo, en estos últimos años se han introducido tecnologías revolucionarias que permiten secuenciar con rapidez un genoma completo, valorar las modificaciones epigenéticas en todo el genoma (el epigenoma), cuantificar todos los ARN expresados en una población celular (el transcriptoma),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

medir muchas proteínas de forma simultánea (el proteoma) y obtener una instantánea de todos los metabolitos celulares (metaboloma). ¡Por tanto, el diagnóstico, tratamiento y estudio del cáncer ha entrado en la era de las «ómicas»!

El método más empleado para el análisis a gran escala de la expresión de ARN en los laboratorios de investigación se basa en las micromatrices de ADN, pero los métodos nuevos que consisten en secuenciar el ARN permiten una valoración más exhaustiva y cuantitativa de la expresión de ARN y están empezando a sustituir a los métodos antiguos. Sin embargo, el ARN tiene tendencia a degradarse y es más difícil trabajar con él que con ADN en la práctica clínica. Además, la secuenciación del ADN resulta técnicamente más sencilla que la de ARN, lo que ha permitido el desarrollo de métodos que se basan en la secuenciación paralela masiva (la denominada «secuenciación de próxima generación [NextGen]», que se puede realizar prácticamente en cualquier muestra de tejido (v. capítulo 7). La mejora de la capacidad y velocidad de secuenciación del ADN que se ha conseguido con estos métodos es impresionante y se ha acompañado de una reducción igual de espectacular del coste de estas técnicas. El primer boceto completo de la secuencia del genoma humano, que se publicó en 2003, se hizo tras 12 años de trabajo y costó unos 2.700 millones de dólares. El coste de secuenciar todo el genoma se ha reducido por debajo de los 5.000 dólares en algunos laboratorios comerciales, de forma que es una prueba asequible. En este momento y mediante la secuenciación NextGen, el proceso de secuenciación de todo el genoma de un tumor concreto puede realizarse en pocas semanas, incluido el tiempo que se tarda en la complejísima tarea de reunir y analizar los datos obtenidos de la misma.

Estos avances han permitido la secuenciación y catalogación sistemática de las alteraciones genómicas de diversos cánceres humanos, un esfuerzo apoyado por el National Cancer Institute a través de The Cancer Genome Atlas (TCGA). La principal repercusión de la secuenciación del genoma del cáncer hasta este momento ha sido en el ámbito de la investigación: identificación de nuevas mutaciones asociadas a distintos cánceres, descripción de toda la gama de lesiones genéticas existentes en un cáncer determinado y un mejor conocimiento de la heterogeneidad genética que presentan los tumores concretos entre las distintas regiones. Aunque se puede realizar secuenciación de todo el genoma para el tratamiento de los pacientes, la mayor parte de los esfuerzos en clínica tratan de desarrollar métodos de secuenciación que posibiliten la identificación de lesiones genéticas «modificables» terapéuticamente de forma puntual y con un coste razonable. Estos abordajes parecen especialmente aplicables a tumores como los carcinomas de pulmón, que son distintos a nivel genético y que necesitan un abordaje «personalizado» si se desea tener buen resultado con el tratamiento dirigido (fig. 6.37). Por tanto, la tendencia actual dentro de los laboratorios de diagnóstico molecular es desarrollar métodos que permitan secuenciar de forma simultánea varios cientos de exones de genes clave con una «profundidad» suficiente (cobertura de la secuencia en cuestión) como para detectar de forma fiable cualquier mutación que pueda aparecer en solo un 5% de las células tumorales. Un segundo método que se está empezando a aplicar en práctica clínica es usar matrices de ADN para identificar cambios en el número de copias de ADN, como amplificaciones y deleciones. Las matrices que contienen sondas que cubren todo el genoma con una distancia establecida permiten detectar todas las alteraciones en el número de copias, salvo las más pequeñas, aportando información que se complementa con la generada mediante una secuenciación dirigida del ADN. Otras «ómicas», como

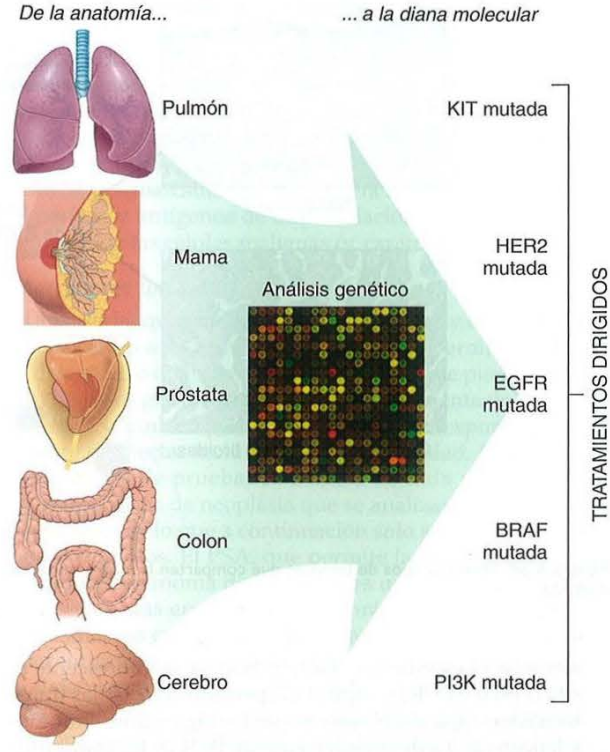


Figura 6.37 El análisis genético de los tumores malignos se está empleando para identificar mutaciones que se pueden antagonizar con fármacos.

la proteómica o la epigenómica, se están empleando de momento como parte de la investigación clínica, pero muchos fármacos que antagonizan el epigenoma humano se están desplazando a la clínica y cabe esperar que las pruebas que tratan de valorar la situación del epigenoma para predecir la respuesta a los mismos también lo hagan pronto.

La excitación generada por el desarrollo de nuevas técnicas para el análisis molecular global de los tumores ha llevado a algunos científicos a predecir que el final de la histopatología se encuentra próximo. Sin embargo, el estudio histopatológico de los tumores aporta información sobre características importantes de los mismos, como la anaplasia, la invasividad o la heterogeneidad del tumor, y que no se pueden obtener del estudio de la secuencia del ADN. La histopatología combinada con el estudio de biomarcadores sobre cortes del tumor seguirá siendo la mejor forma de valorar la interacción entre el tumor y las células estromales, como la angiogenia o la respuesta inmunitaria del huésped; esta última puede adquirir cada vez más importancia para el desarrollo de intervenciones terapéuticas orientadas a contrarrestar la evasión de la inmunidad por los tumores. Por lo tanto, lo que nos espera no es la sustitución de una serie de técnicas por otras. Por el contrario, cabe esperar que en el futuro próximo el diagnóstico y la determinación precisa del pronóstico de los pacientes oncológicos se consigan con una combinación de técnicas morfológicas y moleculares.

Todos los avances en el análisis genómico y los tratamientos dirigidos permiten predecir con seguridad que nos encontramos en la cima de la edad de oro para el diagnóstico y el tratamiento de los tumores. Los lectores que actualmente se encuentren estudiando la carrera de Medicina pueden asumir con certeza que sus esperanzas de rápidos avances en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer serán realidad durante su práctica clínica. ¡Prepárense para ello!

booksmedicos.org

RESUMEN

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DEL CÁNCER

- Existen varias técnicas de muestreo para el diagnóstico de tumores, como la escisión, la biopsia, la punción-aspiración con aguja fina y las extensiones citológicas.
- La inmunohistoquímica y la citometría de flujo contribuyen al diagnóstico y la clasificación de los tumores porque las distintas entidades se definen por patrones de expresión de proteínas diferentes.
- Las proteínas liberadas hacia el suero por los tumores, como el PSA, pueden emplearse para la detección selectiva de cáncer en las poblaciones y también para monitorizar las recidivas tras el tratamiento.
- El análisis molecular permite determinar el diagnóstico y el pronóstico, detectar la enfermedad mínima residual y diagnosticar a los pacientes con predisposición hereditaria al cáncer.
- El estudio del perfil molecular de los tumores mediante el estudio del perfil de expresión de ARN, la secuenciación de ADN o las matrices para estudio del número de copias de ADN sirven para la estratificación molecular de tumores idénticos o de histogenia diferente, pero que comparten una mutación, para poder orientar el tratamiento dirigido y determinar el pronóstico.
- El estudio de células tumorales y ADN circulantes en la sangre, las heces, el esputo y la orina son técnicas en desarrollo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Artandi SE, DePinho RA: Telomeres and telomerase in cancer, *Carcinogenesis* 31:9-18, 2010. *[Revisión sobre la importancia de los telómeros y las telomerasas.]*

Bai L, Wang S: Targeting apoptosis pathways for new cancer therapeutics, *Annual Rev Med* 65:139-155, 2014. *[Revisión de las vías de la apoptosis y las estrategias terapéuticas para activarlas en las células cancerosas.]*

Burkhart DL, Sage J: Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene, *Nat Rev Cancer* 8:671-682, 2008. *[Revisión de la función de Rb.]*

Cilloni D, Saglio G: Molecular pathways: BCR-ABL, *Clin Cancer Res* 18:930-937, 2012. *[Análisis sobre las consecuencias funcionales y la importancia clínica de la actividad aberrante de tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica mediada por la actividad enzimática constitutiva de BCR-ABL.]*

Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK: Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 339:286-291, 2013. *[Análisis sobre los estudios clínicos y experimentales que describen la implicación protumorígena de las células inmunitarias que inducen la inflamación asociada al cáncer.]*

Hanahan D, Coussens L: Accessories to the crime: functions of cell recruited to the tumor microenvironment, *Cancer Cell* 20:309-322, 2012. *[Revisión de la participación del estroma en el cáncer.]*

Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer (2011): the next generation, *Cell* 144:646-674, 2011. *[Reevaluación de las características del cáncer.]*

Joerger AC, Fersht AR: The p53 pathway: Origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches, *Annu Rev Biochem* 85:375-404, 2016. *[Análisis de amplio espectro sobre las funciones de p53 y su disfunción en el cáncer, que se centra en el desarrollo de nuevos tratamientos oncológicos.]*

Lord C, Ashworth A: BRCAness revisited, *Nat Rev Cancer* 16:110-120, 2016. *[Análisis sobre la función de los genes BRCA como supresores de tumores y cómo esto condiciona el tratamiento de los tumores con evidencia de disfunción de BRCA.]*

Manning AL, Dyson NJ: RB: mitotic implications of a tumour suppressor, *Nat Rev Cancer* 12:220-226, 2012. *[Además del claramente establecido papel de RB en el control de la progresión del ciclo celular y la proliferación, en esta revisión se describen otras funciones emergentes de este supresor de tumores, como el mantenimiento de la estabilidad genómica.]*

Martinez P, Blasco MA: Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins, *Nat Rev Cancer* 11:161-176, 2011. *[Revisión sobre el papel de las proteínas teloméricas en la inmortalización de las células neoplásicas y otras funciones emergentes no teloméricas que pueden contribuir también a la oncogenia.]*

Massagué J, Obenauf AC: Metastatic colonization by circulating tumour cells, *Nature* 529:298-306, 2016. *[Análisis acerca de los conceptos que explican las metástasis.]*

Munoz-Espin D, Serrano M: Cellular senescence: from physiology to pathology, *Nat Rev Mol Cell Biol* 15:482-496, 2014. *[Análisis sobre los mecanismos de la senescencia y su posible importancia terapéutica.]*

Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, et al: EMT: 2016, *Cell* 166:21-45, 2016. *[Ambiciosa discusión sobre las causas y consecuencias de la transición epitelio-mesénquima en el cáncer.]*

Pickup M, Novitskly S, Moses HL: The roles of TGF-β in the tumor microenvironment, *Nat Rev Cancer* 13:788-799, 2013. *[Revisión de los efectos protumorales del TGF-β.]*

Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, et al: MYC, metabolism, and cancer, *Cancer Discov* 5:1024-1039, 2015. *[Revisión de las conexiones entre MYC y el metabolismo de las células neoplásicas.]*

Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA: The cancer genome, *Nature* 458:719-724, 2009. *[Excelente resumen sobre las novedosas tecnologías de secuenciación masiva y su aplicación en el cáncer.]*

van Roy F: Beyond E-cadherin: roles of other cadherin superfamily members in cancer, *Nat Rev Cancer* 14:121-134, 2014. *[Análisis sobre la implicación de los miembros de la familia de la cadherina en el cáncer.]*

Ward PS, Thompson C: Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate, *Cancer Cell* 21:297-308, 2012. *[Resumen de las vías moleculares para la reprogramación del metabolismo energético en el cáncer y la aparición de «oncometabolitos».]*

Welti J, Loges S, Dimmeler S, et al: Recent molecular discoveries in angiogenesis and anti-angiogenesis therapies in cancer, *J Clin Invest* 123:3190-3200, 2013. *[Análisis sobre los mecanismos angiogénicos y los éxitos y retos del tratamiento antiangiógeno en cáncer.]*

White E: The role of autophagy in cancer, *J Clin Invest* 125:42-46. 2016. *[Análisis sobre las posibles formas de implicación de la autofagia en el cáncer.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 7

Enfermedades genéticas y pediátricas

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Enfermedades genéticas 243
Naturaleza de las anomalías genéticas que contribuyen a la enfermedad en el ser humano 244
Mutaciones de genes codificadores de proteínas 244
Alteraciones de los genes codificadores de proteínas que no son mutaciones 244
Trastornos mendelianos: enfermedades causadas por defectos en un único gen 245
Patrones de transmisión de las enfermedades monogénicas 246
Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales 247
Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican receptores de proteínas o canales 248
Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas enzimáticas 254
Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas que regulan el crecimiento celular 261
Trastornos multigénicos complejos 261
Enfermedades citogenéticas 262
Anomalías numéricas 262
Anomalías estructurales 263
Características generales de las enfermedades cromosómicas 264
Enfermedades citogenéticas que afectan a los autosomas 264
Enfermedades citogenéticas que afectan a los cromosomas sexuales 267
Enfermedades monogénicas con patrones de herencia atípicos 269
Mutaciones por repeticiones de tripletes 269
Enfermedades causadas por mutaciones en genes mitocondriales 271
Enfermedades causadas por alteraciones de la impronta genómica: síndromes de Prader-Willi y de Angelman 271
Enfermedades pediátricas 273
Anomalías congénitas 273
Etiología 275
Infecciones perinatales 277
Prematuridad y retraso del crecimiento fetal 277
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido 278
Enterocolitis necrosante 279
Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) 280
Hidropesía fetal 282
Hidropesía inmunitaria 283
Hidropesía no inmunitaria 283
Tumores y lesiones seudotumorales en la lactancia y la infancia 285
Neoplasias benignas 285
Neoplasias malignas 286
Diagnóstico molecular de trastornos mendelianos y complejos 291
Indicaciones del análisis genético 292
Diagnóstico molecular de las anomalías del número de copias 292
Detección directa de las mutaciones del ADN mediante análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 294
Análisis de ligamiento y estudios de asociación pangenómicos 295

Enfermedades genéticas

La finalización del proyecto del genoma humano fue un logro fundamental para el estudio de las enfermedades en el ser humano. Sabemos que los seres humanos solo tienen unos 25.000 genes codificadores de proteínas, asombrosamente muchos menos de los 100.000 que se calculaba en el pasado que tenían y casi la mitad del número de la humilde planta de arroz *(Oryza sativa)*. La revelación de esta «arquitectura genética» está empezando a desvelar los secretos de las enfermedades humanas hereditarias y adquiridas. Actualmente se aplican potentes tecnologías de secuenciación de los genes humanos para el estudio de la enfermedad humana. Las tecnologías de alto rendimiento de secuenciación génica llamadas «de próxima generación» o de «secuenciación masiva» permiten secuenciar de forma habitual el exoma humano (todo el compendio de los genes codificantes) en un par de días y con un coste de tan solo 1.000 dólares. La velocidad y la reducción de los costes de la secuenciación del ADN están facilitando cada vez más la aplicación de la «medicina personalizada» (llamada también «medicina de precisión») al tratamiento del cáncer y otras enfermedades con un componente genético.

En este capítulo se describen algunas enfermedades del desarrollo y de la edad pediátrica, junto con otras entidades genéticas, ya que los trastornos pediátricos tienen un origen genético. No obstante, hay que tener en cuenta que no todos los trastornos genéticos se manifiestan en la lactancia o la infancia y que, por el contrario, muchas enfermedades pediátricas no tienen un origen genético. A esta última categoría pertenecen entidades que son consecuencia de la inmadurez de los sistemas orgánicos. En este contexto, es útil aclarar tres términos de uso habitual: hereditario, familiar y congénito. Los *trastornos hereditarios* derivan, por definición, de uno de los progenitores, se transmiten en los gametos de generación en generación y, por tanto, son familiares. El término *congénito* solo implica «que está presente en el momento del

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

nacimiento». Es interesante señalar que algunas enfermedades congénitas no son genéticas (p. ej., sífilis congénita) y que, por otro lado, no todas las entidades genéticas son congénitas; por ejemplo, la expresión de la enfermedad de Huntington comienza después de la tercera o cuarta década de la vida.

NATURALEZA DE LAS ANOMALÍAS GENÉTICAS QUE CONTRIBUYEN A LA ENFERMEDAD EN EL SER HUMANO

Existen diversos tipos de anomalías genéticas que afectan a la estructura y a la función de las proteínas, que alteran la homeostasis celular y contribuyen a la enfermedad.

Mutaciones de genes codificadores de proteínas

El término ***mutación*** se refiere a cambios permanentes en el ADN. Los que afectan a las células germinales se transmiten a la progenie y pueden dar lugar a enfermedades hereditarias. Las mutaciones de las células somáticas no se transmiten a la progenie, pero son importantes como causa de cánceres y algunas malformaciones congénitas.

En este libro se describen algunas mutaciones en particular, sus efectos y los trastornos más relevantes que provocan. A continuación, citaremos algunos ejemplos de las mutaciones génicas más frecuentes y sus efectos:

- Las *mutaciones puntuales* son el resultado de la sustitución de una única base nucleótido por otra diferente, lo que da lugar a la sustitución de un aminoácido por otro en la proteína producida. La mutación de la cadena de β-globina de la hemoglobina que provoca drepanocitosis es un excelente ejemplo de mutación puntual que altera el significado del código genético. En ocasiones, estas mutaciones se denominan mutaciones de sentido equivocado. Por el contrario, algunas mutaciones puntuales pueden cambiar un codón de aminoácidos por otro de terminación de la cadena, o un codón de terminación. Estas *mutaciones «sin sentido»* interrumpen la traducción y, en muchos casos, los ácidos ribonucleicos (ARN) producidos se degradan con rapidez, un fenómeno denominado *descomposición mediada por mutaciones sin sentido*, en el que se produce muy poca o ninguna proteína.
- Las *mutaciones del marco de lectura* se producen cuando la inserción o deleción de uno de esos pares de bases altera el marco de lectura de la cadena de ADN.
- Las *mutaciones con repeticiones de trinucleótidos* pertenecen a una categoría especial, ya que se caracterizan por la amplificación de una secuencia de tres nucleótidos. Aunque la secuencia concreta de nucleótidos que es objeto de la amplificación varía en cada trastorno, todas las secuencias afectadas comparten los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). Por ejemplo, en el síndrome del cromosoma X frágil, el prototipo de esta categoría de trastornos, existen entre 200 y 4.000 repeticiones en tándem de la secuencia CGG con un alelo llamado *FMR1*. En poblaciones normales, el número de repeticiones es pequeño, 29 como media. Las expansiones de las secuencias de trinucleótidos previenen la expresión normal del gen *FMR1*, lo que da lugar a retraso mental. Otra característica distintiva de las mutaciones con repeticiones de trinucleótidos es que son dinámicas (es decir, el grado de amplificación aumenta durante la gametogenia). Esas características, que se describen con mayor detalle más adelante en este capítulo, influyen en el patrón de herencia y en las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad causada por este tipo de mutaciones.

Alteraciones de los genes codificadores de proteínas que no son mutaciones

Además de las alteraciones que pueden afectar a la secuencia del ADN, los genes codificadores también sufren algunas variaciones estructurales, como en el número de copias (*amplificaciones* o *deleciones*), o *translocaciones*, que dan lugar a la ganancia o pérdida aberrante de una función proteica. Igual que sucede con las mutaciones, las variaciones estructurales pueden afectar a la línea germinal o pueden ser adquiridas en los tejidos somáticos. En muchos casos, las alteraciones patógenas de una línea germinal afectan a una porción contigua de un cromosoma más que a un único gen, como en el síndrome de microdeleción 22q, descrito más adelante. La disponibilidad generalizada de la secuenciación de próxima generación para valorar variaciones del número de copias del ADN en todo el genoma con alta resolución ha permitido descubrir alteraciones estructurales patógenas en trastornos frecuentes, como el autismo. A menudo, los cánceres contienen alteraciones estructurales adquiridas en las células somáticas, con amplificaciones, deleciones y translocaciones. El denominado «cromosoma Philadelphia» –una translocación t(9;22) que se produce entre los genes *BCR* y *ABL* en la leucemia mieloide crónica (v. capítulo 12)– es un ejemplo clásico.

Alteraciones de los ARN no codificadores

Vale la pena recordar que, hasta hace poco, el objetivo principal de la caza de genes era descubrir los genes que codifican proteínas. No obstante, los estudios más recientes indican que hay un número muy importante de genes que no codifican proteínas; a pesar de ello, los productos no codificadores de esos genes –denominados «ARN no codificadores (ARNnc)»– desempeñan algunas funciones reguladoras importantes. Aunque existen muchas familias de ARNnc distintas, los dos ejemplos más importantes son las moléculas de ARN pequeño o micro-ARN (miARN) y los ARN largos no codificantes (ARNlnc), que se comentan en el capítulo 1.

Tras esta breve revisión de la naturaleza de las anomalías que contribuyen a la patogenia de las enfermedades humanas, podemos dirigir nuestra atención a las tres categorías principales de los trastornos genéticos:

- *Trastornos mendelianos consecuencia de mutaciones en un solo gen.* Las alteraciones genéticas tienen un alto grado de penetrancia, lo que implica que la mayor parte de los individuos que heredan la alteración presentan efectos fenotípicos. Se trata de procesos hereditarios y familiares e incluyen muchos trastornos infrecuentes, como las enfermedades de depósito y los errores congénitos del metabolismo.
- *Trastornos complejos con afectación de múltiples genes e influencias ambientales.* En ocasiones se denominan enfermedades multifactoriales. Incluyen algunos de los trastornos más frecuentes en las personas, como la hipertensión, la diabetes y las enfermedades alérgicas o autoinmunitarias.
- *Enfermedades asociadas a alteraciones cromosómicas,* entre las que se incluyen cambios en el número o la estructura de los cromosomas. Varias malformaciones congénitas infrecuentes se relacionan con estas alteraciones cromosómicas.
- *Otras enfermedades genéticas,* que se deben a mutaciones de un solo gen, pero que no siguen las reglas de herencia

booksmedicos.org

mendeliana simple. Esos trastornos monogénicos que siguen patrones de herencia no clásicos comprenden enfermedades secundarias a mutaciones por repetición de tripletes o por mutaciones del ADN mitocondrial y otras en las que la transmisión depende de un fenómeno epigénico denominado impronta genómica. Cada una de esas cuatro categorías se describe por separado.

TRASTORNOS MENDELIANOS: ENFERMEDADES CAUSADAS POR DEFECTOS EN UN ÚNICO GEN

Los defectos de un único gen (mutaciones) siguen los bien conocidos patrones de herencia mendeliana (tablas 7.1 y 7.2). Aunque tomadas individualmente son raras, en conjunto representan, aproximadamente, el 1% de los ingresos hospitalarios de adultos y cerca del 6-8% de los pediátricos. A continuación se mencionan algunos principios y excepciones importantes al considerar los trastornos mendelianos:

- **Las mutaciones que implican un único gen siguen uno de tres patrones de herencia: autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.**
- Una mutación de un único gen puede tener muchos efectos fenotípicos *(pleotropía)* y, al contrario, mutaciones en distintos locus genéticos pueden producir un mismo rasgo *(heterogeneidad genética)*. Por ejemplo, el síndrome de Marfan, que se debe a un defecto básico en el tejido conjuntivo, se asocia a efectos diseminados que afectan al esqueleto, a los ojos y al aparato cardiovascular, derivados todos ellos de la mutación en el gen que codifica la fibrilina, un componente de los tejidos conjuntivos. Por otro lado, diferentes tipos de mutaciones pueden causar retinitis pigmentaria, un trastorno hereditario asociado a la pigmentación retiniana anómala y al consiguiente trastorno visual. El reconocimiento de la heterogeneidad genética es importante no solo para el consejo genético, sino que también facilita la comprensión de la patogenia de enfermedades frecuentes como la diabetes mellitus (v. capítulo 20).

Tabla 7.1 Prevalencia estimada de enfermedades mendelianas seleccionadas en los lactantes nacidos vivos

Enfermedad	Prevalencia estimada
Herencia autosómica dominante	
Hipercolesterolemia familiar	1 de 500
Poliquistosis renal	1 de 1.000
Esferocitosis hereditaria	1 de 5.000 (norte de Europa)
Síndrome de Marfan	1 de 5.000
Enfermedad de Huntington	1 de 10.000
Herencia autosómica recesiva	
Drepanocitosis	1 de 500 (afroamericanos estadounidenses)*
Fibrosis quística	1 de 3.200 (caucásicos estadounidenses)
Enfermedad de Tay-Sachs	1 de 3.500 (judíos asquenazíes estadounidenses, francocanadienses)
Fenilcetonuria	1 de 10.000
MPS (todos los tipos)	1 de 25.000
Tesaurismosis del glucógeno (todos los tipos)	1 de 50.000
Galactosemia	1 de 60.000
Herencia ligada al cromosoma X	
Distrofia muscular de Duchenne	1 de 3.500 (hombres estadounidenses)
Hemofilia	1 de 5.000 (hombres estadounidenses)

*La prevalencia del rasgo drepanocítico en heterocigóticos es de 1 de cada 12 para los afroamericanos estadounidenses.
MPS, mucopolisacaridosis.

Tabla 7.2 Bases bioquímicas y patrón de herencia de algunos trastornos mendelianos

Enfermedad	Proteína anómala	Tipo o función de la proteína
Herencia autosómica dominante		
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	Transporte del receptor
Síndrome de Marfan	Fibrilina	Soporte estructural: matriz extracelular
Síndrome de Ehlers-Danlos*	Colágeno	Soporte estructural: matriz extracelular
Esferocitosis hereditaria	Espectrina, anquirina o proteína 4.1	Soporte estructural: membrana de los eritrocitos
Neurofibromatosis, tipo 1	Neurofibromina 1 (NF-1)	Regulación del crecimiento
Poliquistosis renal del adulto	Poliquistina 1 (PKD-1)	Interacciones célula-célula y célula-matriz
Herencia autosómica recesiva		
Fibrosis quística	Regulador transmembrana de la fibrosis quística	Canales iónicos
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Enzima
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa	Enzima
Inmunodeficiencia combinada grave	Adenosina desaminasa	Enzima
Talasemias α y β†	Hemoglobina	Transporte de oxígeno
Drepanocitosis†	Hemoglobina	Transporte de oxígeno
Herencia recesiva ligada al cromosoma X		
Hemofilia A	Factor VIII	Coagulación
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	Distrofina	Soporte estructural: membrana celular
Síndrome del cromosoma X frágil	FMRP	Traducción del ARN

*Algunas variantes del síndrome de Ehlers-Danlos tienen un patrón de herencia autosómico recesivo.
†Aunque para la aparición de un cuadro completo se necesitan mutaciones en ambos alelos, los pacientes heterocigóticos de talasemia y drepanocitosis pueden presentar una enfermedad clínica leve. Por tanto, esos trastornos en ocasiones se clasifican como entidades «autosómicas codominantes».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Cada vez se reconoce más que las manifestaciones fenotípicas de las mutaciones que afectan a un único gen conocido vienen influidas por otros locus genéticos, que se llaman genes modificadores. Como se comenta más adelante en el apartado «Fibrosis quística», esos lugares modificadores pueden afectar a la gravedad o a la extensión de la enfermedad.
- El uso de un cribado genético prenatal proactivo en poblaciones de alto riesgo (p. ej., personas de ascendencia de judíos asquenazíes) ha reducido significativamente la incidencia (v. tabla 7.1) de algunos trastornos genéticos, como la enfermedad de Tay-Sachs.

Patrones de transmisión de las enfermedades monogénicas

Enfermedades de herencia autosómica dominante

Los trastornos autosómicos dominantes se manifiestan en el estado heterocigótico, de tal forma que al menos uno de los progenitores de un caso índice habitualmente está afectado. Pueden afectar tanto a los hombres como a las mujeres, y ambos sexos pueden transmitir la enfermedad. Cuando una persona afectada tiene descendencia con otra no afectada, cada hijo tiene una probabilidad del 50% de padecer el trastorno. Las siguientes características también pertenecen a las enfermedades autosómicas dominantes:

- *En cada una de las enfermedades autosómicas dominantes, los progenitores de algunos pacientes no están afectados.* En estos casos, la enfermedad se debe a mutaciones nuevas que afectan al ovocito o al espermatozoide del que derivan. Los otros descendientes de estos progenitores no estarán afectados ni tendrán un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad.
- *Las características clínicas pueden modificarse por una penetrancia reducida y una expresividad variable.* Algunos individuos heredan el gen mutado, pero son fenotípicamente normales, un fenómeno denominado *penetrancia reducida.* Las variables que afectan a la penetrancia no se comprenden totalmente. Al contrario que la penetrancia, si un rasgo se ve en todos los individuos portadores del gen mutado pero se expresa de manera distinta entre esos individuos, el fenómeno se denomina *expresividad variable.* Por ejemplo, las manifestaciones de la neurofibromatosis de tipo 1 varían desde manchas marrones en la piel a tumores múltiples y deformidades esqueléticas.
- *En muchas enfermedades, la edad de comienzo está retrasada, y los síntomas y signos no aparecen hasta la edad adulta* (como en la enfermedad de Huntington).
- *En los trastornos autosómicos dominantes, un 50% de la reducción del producto génico normal se asocia a signos y síntomas clínicos.* Puesto que la pérdida del 50% de la actividad enzimática puede quedar compensada, los genes implicados normalmente no codifican proteínas enzimáticas, pero, en su lugar, se dividen en otras dos categorías de proteínas:
  - Aquellas implicadas en la regulación de vías metabólicas complejas, a menudo sujetas a control por retroalimentación (p. ej., receptores de membrana y proteínas transportadoras). Un ejemplo de este mecanismo patógeno se encuentra en la hipercolesterolemia familiar, que es el resultado de la mutación en el gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (descrito más adelante).
  - Proteínas estructurales clave, como el colágeno y componentes del esqueleto de la membrana de los eritrocitos (p. ej., espectrina, cuyas alteraciones provocan la esferocitosis hereditaria).

Los mecanismos bioquímicos por los que la reducción del 50% en la concentración de tales proteínas produce un fenotipo anómalo no están del todo aclarados. En algunos casos, especialmente cuando los genes codifican una subunidad de una proteína multimérica, el producto del alelo mutado puede interferir en el ensamblaje de un multímero funcionalmente normal. Por ejemplo, la molécula del colágeno es un trímero en el que tres cadenas de colágeno se disponen en una configuración helicoidal. La existencia de cadenas de colágeno mutadas reduce el ensamblaje de las cadenas normales que quedan, provocando una importante deficiencia de colágeno. De esta forma, el alelo mutado se denomina *dominante negativo,* puesto que impide la función de un alelo normal. Este efecto viene ilustrado por algunas formas de osteogenia imperfecta (v. capítulo 21).

Enfermedades de herencia autosómica recesiva

Los trastornos que se heredan de forma autosómica recesiva se manifiestan en estado homocigótico. Se producen cuando los dos alelos de un locus génico determinado están mutados. Por tanto, estos trastornos se caracterizan por los siguientes datos: 1) el rasgo no suele afectar a los progenitores, que son portadores de un alelo afectado, pero múltiples hermanos pueden sufrir la enfermedad; 2) la descendencia tiene una probabilidad del 25% de estar afectada (es decir, el riesgo de recidiva es del 25% para cada nacimiento), y 3) si el gen mutado ocurre con una frecuencia baja en la población, existe una alta probabilidad de que el sujeto (el probando) sea el producto de una pareja consanguínea. Representan el grupo más amplio de trastornos mendelianos.

A diferencia de las enfermedades autosómicas dominantes, las siguientes características generalmente se aplican a la mayoría de los trastornos autosómicos recesivos:

- *La expresión del defecto tiende a ser más uniforme que en las enfermedades autosómicas dominantes.*
- *La penetrancia completa es frecuente.*
- *El inicio de la enfermedad es temprano.*
- *Aunque ocurren nuevas mutaciones de trastornos recesivos, rara vez se detectan clínicamente.* Puesto que el individuo afectado es un heterocigótico asintomático, pueden pasar varias generaciones antes de que los descendientes de esa persona se emparejen con otros heterocigóticos y tengan un hijo afectado.
- *En muchos casos, las enzimas resultan afectadas por la mutación.* En los heterocigóticos, se sintetizan cantidades iguales de enzima normal y defectuosa. Habitualmente, el «margen de seguridad» natural asegura que las células con la mitad de su contenido enzimático funcionen con normalidad.

Enfermedades ligadas al cromosoma X

El cromosoma Y alberga el gen determinante testicular *SRY,* que se encarga de dirigir la diferenciación sexual masculina, pero, salvo unos pocos casos de sordera familiar vinculada al cromosoma Y, no se han descrito más enfermedades de herencia mendeliana ligada a este cromosoma. **Por tanto, la mayor parte de los trastornos ligados al sexo se relacionan con el cromosoma X.** La mayoría de estos trastornos ligados a X son recesivos y se caracterizan por lo siguiente:

- *Las portadoras femeninas heterocigóticas los transmiten solamente a los hijos del sexo masculino, que, por supuesto, son hemicigóticos para el cromosoma X.*
- *No es muy frecuente que las mujeres heterocigóticas expresen una modificación completa del fenotipo, ya que su alelo pareado es normal.* Aunque uno de los cromosomas X está inactivado en las mujeres (v. más adelante), este proceso de inactivación es aleatorio y suele permitir la manifestación de un número suficiente de células que expresan el alelo normal.

booksmedicos.org

- *Un hombre afectado no transmite el trastorno a sus hijos del sexo masculino, pero todas sus hijas serán portadoras.* Los hijos de mujeres heterocigóticas tienen una probabilidad del 50% de recibir el gen mutado.

RESUMEN

PATRONES DE TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

- Las enfermedades autosómicas dominantes se caracterizan por la expresión en un estado heterocigótico; afectan por igual a hombres y mujeres, y ambos sexos pueden transmitir el trastorno.
- Las enfermedades autosómicas dominantes a menudo afectan a las proteínas receptoras y estructurales disfuncionales.
- Las enfermedades autosómicas recesivas ocurren cuando ambas copias de un gen están mutadas y con frecuencia afectan a las enzimas. Afectan por igual a hombres y mujeres.
- Las enfermedades ligadas al cromosoma X las transmiten mujeres heterocigóticas a sus hijos del sexo masculino, que manifiestan el trastorno. Por lo general, las mujeres portadoras no están afectadas, debido a la inactivación aleatoria de un cromosoma X.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante de los tejidos conjuntivos, que se manifiesta principalmente por cambios en el esqueleto, los ojos y el aparato cardiovascular. Se debe a un defecto hereditario de una glucoproteína extracelular, llamada *fibrilina 1*. Esta glucoproteína, secretada por los fibroblastos, es el principal componente de las microfibrillas que se encuentran en la matriz extracelular. Las microfibrillas sirven como soporte para el depósito de tropoelastina, un componente integral de las fibras elásticas. Aunque las microfibrillas se distribuyen ampliamente por el cuerpo, son particularmente abundantes en la aorta, los ligamentos y las zónulas ciliares, que actúan como soporte para el cristalino ocular, precisamente los tejidos que se afectan predominantemente en el síndrome de Marfan.

La fibrilina se codifica por el gen *FBN1*, que se localiza en el locus cromosómico 15q21. Las mutaciones del gen *FBN1* se encuentran en todos los pacientes con síndrome de Marfan. Se han descrito más de 1.800 mutaciones responsables distintas en el enorme gen *FBN1*, un grado de complejidad que dificulta el diagnóstico mediante secuenciación del ADN. Por eso, el diagnóstico se basa principalmente en los hallazgos clínicos. Como los heterocigóticos tienen síntomas clínicos, se cree que la proteína fibrilina mutante puede actuar como dominante negativo al prevenir el ensamblaje de las microfibrillas normales. Se calcula una prevalencia de síndrome de Marfan de 1 caso por cada 5.000 habitantes. Aproximadamente el 70-85% de los casos son familiares, y el resto, esporádicos, apareciendo por las mutaciones *FBN1 de novo* de las células germinales de los progenitores.

Aunque muchas de las anomalías del síndrome de Marfan pueden explicarse a partir del fracaso estructural del tejido conjuntivo, algunas, como el crecimiento excesivo de los huesos, son difíciles de relacionar con la pérdida simple de fibrilina. En la actualidad es evidente que la pérdida de microfibrillas da lugar a una activación anómala y excesiva de la citocina factor transformador del crecimiento β (TGF-β), ya que las microfibrillas normales lo secuestran y controlan su biodisponibilidad. La señalización excesiva mediante TGF-β presenta efectos nocivos en el desarrollo del músculo liso vascular y en la integridad de la matriz extracelular. Para apoyar esta hipótesis, las mutaciones del receptor de tipo II de TGF-β dan lugar a un síndrome relacionado, el llamado síndrome de Marfan de tipo 2 (MFS2). Además, los pacientes con mutaciones en la línea germinal de una isoforma de TGF-β, llamada TGF-β3, se presentan con una predisposición hereditaria al desarrollo de aneurismas de aorta y otras manifestaciones cardiovasculares parecidas a las que aparecen en el síndrome de Marfan «clásico» (v. más adelante). Cabe destacar que los antagonistas del receptor de angiotensina, que inhiben la actividad del TGF-β, mejoran la función aórtica y cardíaca en modelos de ratón de síndrome de Marfan. La prevención de la enfermedad cardiovascular incluye el uso de β-bloqueantes, que reducen la presión arterial, y también de inhibidores del receptor de angiotensina, que reducen la presión, pero también interfieren en la actividad del TGF-β.

MORFOLOGÍA

Las **anomalías esqueléticas** son la característica más evidente del síndrome de Marfan. Los pacientes tienen una constitución delgada y longilínea, con piernas, brazos y dedos (aracnodactilia) demasiado largos. Además, presentan paladar con arco alto e hiperextensibilidad de las articulaciones. También pueden verse varias deformaciones de la columna, con cifoescoliosis grave. El tórax está deformado y muestra *pectus excavatum* (es decir, esternón hundido) o *pectus carinatum* (deformidad «en pecho de paloma»). La **anomalía ocular** más característica es la luxación bilateral, o subluxación, del cristalino, secundaria a la debilidad de sus ligamentos suspensores **(ectopia del cristalino).** La ectopia del cristalino, especialmente si es bilateral, es muy específica del síndrome de Marfan y sugiere mucho este diagnóstico. Más grave es, no obstante, la afectación del **aparato cardiovascular.** La fragmentación de las fibras elásticas en la capa media de la aorta predispone a los pacientes afectados a presentar una dilatación aneurismática con disección aórtica (v. capítulo 10). Esas anomalías, que se conocen como **necrosis quística de la media,** no son específicas de este síndrome, ya que pueden verse lesiones similares en la hipertensión y con el envejecimiento. La pérdida del soporte de la capa media provoca la dilatación del anillo valvular aórtico, con la consiguiente insuficiencia aórtica. Además, las válvulas cardíacas, en especial la mitral, pueden ser excesivamente distensibles e insuficientes **(síndrome de la válvula redundante),** con prolapso de la válvula mitral e insuficiencia cardíaca congestiva (v. capítulo 11). La rotura aórtica es la causa de fallecimiento más habitual en pacientes con este síndrome y puede producirse a cualquier edad. Con menor frecuencia, la insuficiencia cardíaca es el episodio terminal.

Aunque las lesiones descritas son típicas del síndrome de Marfan, no se ven en todos los casos. Hay una amplia variación en la expresión clínica y algunos pacientes pueden mostrar lesiones predominantemente cardiovasculares con mínimas alteraciones esqueléticas u oculares. Se piensa que la expresividad variable está relacionada con diferentes mutaciones en el gen *FBN1*.

RESUMEN

SÍNDROME DE MARFAN

- El síndrome de Marfan está causado por una mutación en el gen *FBN1* que codifica la fibrilina, que se requiere para la integridad estructural de los tejidos conjuntivos y la activación del TGF-β.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Los principales tejidos afectados son el esqueleto, los ojos y el aparato cardiovascular.
- Entre las características clínicas se encuentran talla alta, dedos largos, subluxación bilateral del cristalino, prolapso de la válvula mitral, aneurisma de aorta y disección aórtica.
- La prevención de la enfermedad cardiovascular se realiza con fármacos que reducen la presión arterial e inhiben la transmisión de señales por TGF-β.

Síndromes de Ehlers-Danlos

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son un grupo de enfermedades que se caracterizan por defectos en la síntesis o en la estructura del colágeno. Todos son trastornos monogénicos, pero el modo de herencia comprende patrones de herencia autosómica dominante y recesiva. Se debe recordar que hay aproximadamente 30 tipos distintos de colágeno, todos con distribuciones tisulares características, y son productos de distintos genes. Hasta cierto punto, la heterogeneidad clínica de los SED puede explicarse por mutaciones en diferentes genes del colágeno.

Se han reconocido al menos seis variantes clínicas y genéticas de SED. Puesto que el colágeno defectuoso está presente en todas las variantes, algunas características clínicas son comunes a todos ellos.

- *Los tejidos ricos en colágeno, como la piel, los ligamentos y las articulaciones, frecuentemente están afectados en la mayoría de las variantes de SED.* Como las fibras de colágeno anómalas carecen de una fuerza de tensión adecuada, las articulaciones son hipermóviles. Estas características permiten contorsiones grotescas, como llevar el pulgar hacia atrás hasta tocarse el antebrazo y doblar la rodilla hacia delante para crear casi un ángulo recto. De hecho, se cree que la mayoría de los contorsionistas presentan alguna forma de los SED; sin embargo, la predisposición a la luxación articular es uno de los precios a pagar por este virtuosismo.
- *La fragilidad de la piel. La piel es extraordinariamente extensible, extremadamente frágil y vulnerable al traumatismo.* Las lesiones menores producen defectos de cicatrización y la reparación o cualquier intervención quirúrgica se realiza con gran dificultad debido a la falta de una fuerza de tensión normal.
- *Fracaso estructural de órganos o tejidos.* El defecto estructural en el tejido conjuntivo puede conllevar *complicaciones internas graves*, incluidas la rotura del colon y de las arterias grandes (SED vascular); la fragilidad ocular, con rotura de la córnea y desprendimiento de retina (SED con cifoescoliosis), y las hernias diafragmáticas (SED clásico), entre otros.

Las bases moleculares de tres de las variantes más frecuentes son las siguientes:

- *Deficiencia de la síntesis del colágeno de tipo III como resultado de mutaciones que afectan al gen* COL3A1. Esta variante (SED vascular) se hereda como un trastorno autosómico dominante y se caracteriza por debilidad de los tejidos ricos en colágeno de tipo III (p. ej., vasos sanguíneos, pared intestinal), lo que los predispone a la rotura.
- *Deficiencia de la enzima lisilo hidroxilasa.* La disminución de la hidroxilación de los residuos lisilo en el colágeno de tipos I y III interfiere en la formación de entrecruzamientos de las moléculas de colágeno. Como cabría esperar, esta variante (SED con cifoescoliosis), resultado de una deficiencia enzimática, es una enfermedad con herencia autosómica recesiva. Los pacientes cursan típicamente con escoliosis congénita y fragilidad ocular.
- La *síntesis deficitaria de colágeno* de *tipo V* debida a mutaciones de *COL5A1* y *COL5A2* se hereda como un trastorno autosómico dominante con SED clásico.

RESUMEN

SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

- Hay seis variantes de SED, caracterizados todos ellos por defectos de la síntesis o del ensamblaje del colágeno. Cada una de ellas se debe a una mutación distinta.
- El cuadro clínico puede consistir en piel hiperextensible y frágil, vulnerable a los traumatismos, articulaciones excesivamente móviles y roturas que afectan al colon, a la córnea o a las grandes arterias. Las heridas cicatrizan mal.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican receptores de proteínas o canales

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es una «enfermedad de receptor» causada por mutaciones con pérdida de función del gen que codifica el receptor de LDL, que participa en el metabolismo y el transporte del colesterol. Como consecuencia de las alteraciones del receptor, se produce una pérdida del control mediante retroalimentación que normalmente mantiene bajo control la síntesis de colesterol. El aumento que esto conlleva en las concentraciones de colesterol induce una ateroesclerosis prematura y aumenta en gran medida el riesgo de infarto de miocardio. La hipercolesterolemia familiar se encuentra entre los trastornos mendelianos más frecuentes; la frecuencia de este trastorno heterocigótico es de 1 por cada 500 personas en la población general. Aproximadamente un 7% del colesterol del cuerpo circula por el plasma, principalmente como LDL. Como cabría esperar, la cantidad de colesterol plasmático viene condicionada por su síntesis y catabolismo, y el hígado juega un papel clave en estos dos procesos, como se describe más tarde. A continuación, revisaremos brevemente la síntesis y el transporte del colesterol.

Metabolismo normal del colesterol. El colesterol puede derivar de la dieta o de la síntesis endógena. Los triglicéridos y el colesterol de la dieta se incorporan a los quilomicrones en la mucosa intestinal, que viaja a través de los vasos linfáticos intestinales a la sangre. Los quilomicrones son hidrolizados por una lipoproteína lipasa endotelial en los capilares del músculo y de la grasa. Los restos de los quilomicrones, ricos en colesterol, son llevados al hígado. Parte del colesterol entra en el conjunto metabólico (descrito más adelante) y parte es excretado como colesterol libre o ácidos biliares en el tracto biliar. La síntesis endógena de colesterol y LDL comienza en el hígado (fig. 7.1). El primer paso en la síntesis es la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos, por el hígado hacia el torrente sanguíneo. En los capilares del tejido adiposo y el músculo, las partículas de VLDL sufren una lipólisis y se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). En comparación con las VLDL, en las IDL el contenido en triglicéridos está disminuido, y el de ésteres de colesterol, enriquecido, pero las IDL retienen en su superficie las apolipoproteínas asociadas a las VLDL, la B-100 y la E. El metabolismo posterior de las IDL sigue dos vías: la mayor parte de las partículas de IDL son captadas por el hígado mediante el receptor de LDL, descrito

booksmedicos.org

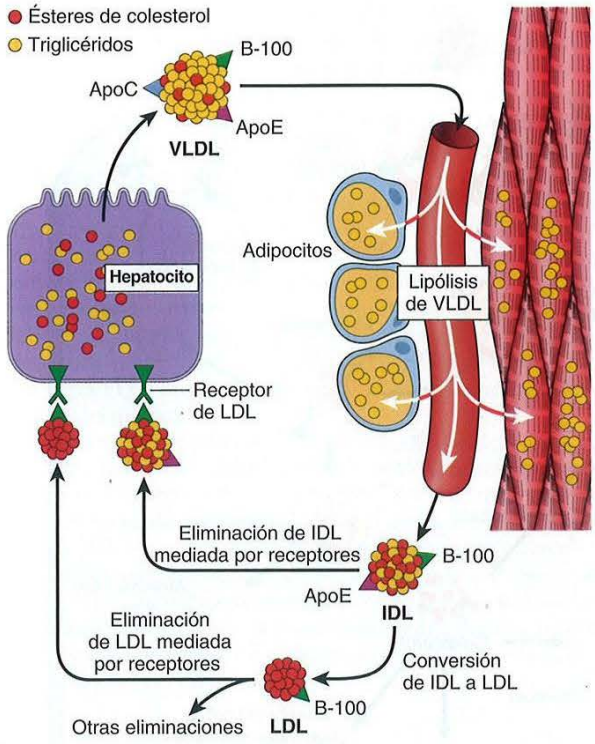


Figura 7.1 Metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y función del hígado en su síntesis y eliminación. La lipólisis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por la lipoproteína lipasa en los capilares libera triglicéridos, que son almacenados en los adipocitos y utilizados como fuente de energía en los músculos esqueléticos. Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) se quedan en el torrente sanguíneo y son captadas por el hígado.

más adelante; otras son convertidas en LDL ricas en colesterol mediante una pérdida adicional de triglicéridos y de apolipoproteína E. En los hepatocitos, las IDL son recicladas para generar VLDL.

Dos tercios de las partículas LDL resultantes son metabolizadas por la vía del receptor de LDL, y el resto, por un receptor para la LDL oxidada (receptor eliminador), descrito más adelante. El receptor LDL se une a las apolipoproteínas B-100 y E y, por tanto, está implicado en el transporte de LDL e IDL. Aunque los receptores de LDL tienen una distribución amplia, aproximadamente el 75% se localizan en los hepatocitos, de manera que el hígado desempeña una función extremadamente importante en el metabolismo de las LDL. El primer paso en el transporte de LDL mediado por receptor implica la unión a este en la superficie celular, seguido de la internación endocítica denominada vesículas recubiertas de clatrina (fig. 7.2). Dentro de la célula, las vesículas endocíticas se funden con los lisosomas y la molécula de LDL se degrada enzimáticamente, y, finalmente, produce la liberación de colesterol libre al citoplasma. La salida del colesterol de los lisosomas depende de la acción de dos proteínas, llamadas NPC1 y NPC2 (descritas más adelante). El colesterol no solamente se utiliza en la síntesis de la membrana celular, sino que también forma parte de la homeostasis intracelular de colesterol mediante un sofisticado sistema de control por retroalimentación:

- Suprime la síntesis de colesterol inhibiendo la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), que es la enzima limitante en la vía sintética.
- Activa la formación de ésteres de colesterol para el depósito del exceso de colesterol.
- Inhibe la síntesis de los receptores de la superficie celular de LDL, evitando así la acumulación excesiva de colesterol dentro de las células.

El transporte de LDL por los receptores eliminadores, descritos antes, parece tener lugar en las células del sistema mononuclear fagocítico y, posiblemente, en otras células. Los monocitos y macrófagos tienen receptores para las LDL modificadas químicamente (p. ej., acetiladas u oxidadas). La cantidad catabolizada por esta vía del receptor eliminador está directamente relacionada con la concentración plasmática de colesterol.

Patogenia

En la hipercolesterolemia familiar, las mutaciones en la proteína receptora de LDL alteran el transporte intracelular y el catabolismo de las LDL, con lo que se produce una acumulación de colesterol LDL en el plasma. Además, la ausencia de receptores de LDL sobre la superficie de los hepatocitos altera el transporte de las IDL dentro del hígado y, de esta manera, una mayor proporción de IDL plasmática se convierte en LDL. Por tanto, los pacientes con hipercolesterolemia familiar desarrollan concentraciones excesivas de colesterol sérico como resultado de los efectos combinados de un catabolismo reducido y un exceso de biosíntesis (v. fig. 7.1). Esto determina un aumento notable de la captación de colesterol por los monocitos-macrófagos y las paredes vasculares mediante un receptor barredor. Este provoca la aparición de xantomas cutáneos y de ateroesclerosis prematura.

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante. En los pacientes heterocigóticos, las concentraciones de colesterol plasmático están duplicadas o triplicadas, mientras que los homocigóticos tienen un exceso de cinco veces respecto a las cifras normales. Aunque las concentraciones de colesterol están elevadas desde el nacimiento, los sujetos heterocigóticos permanecen asintomáticos hasta la vida adulta, cuando desarrollan depósitos de colesterol (xantomas) junto a las vainas tendinosas y ateroesclerosis prematura, que implican la presencia de una coronariopatía. Las personas homocigóticas se afectan más gravemente y desarrollan xantomas cutáneos en la infancia y, a menudo, mueren por infarto de miocardio antes de los 20 años de edad.

El análisis del gen clonado del receptor de LDL ha revelado que más de 900 mutaciones distintas pueden originar la hipercolesterolemia familiar. Estas pueden agruparse en cinco categorías. Las mutaciones de clase I son infrecuentes y están asociadas con la pérdida completa de la síntesis del receptor. En las mutaciones de clase II, el tipo más prevalente, se sintetiza la proteína receptora, pero su transporte desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi está alterado debido a defectos en el plegamiento de la proteína. Las mutaciones de clase III producen receptores que se transportan a la superficie celular, pero no consiguen unirse normalmente a la LDL. Las mutaciones de clase IV dan lugar a receptores que no consiguen internalizar las LDL en las vesículas de clatrina después de haberlas unido, mientras que las mutaciones de clase V codifican para receptores que pueden unir las LDL y las internalizan, pero quedan atrapados en los endosomas, debido a que no se produce la disociación del receptor y las LDL unidas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

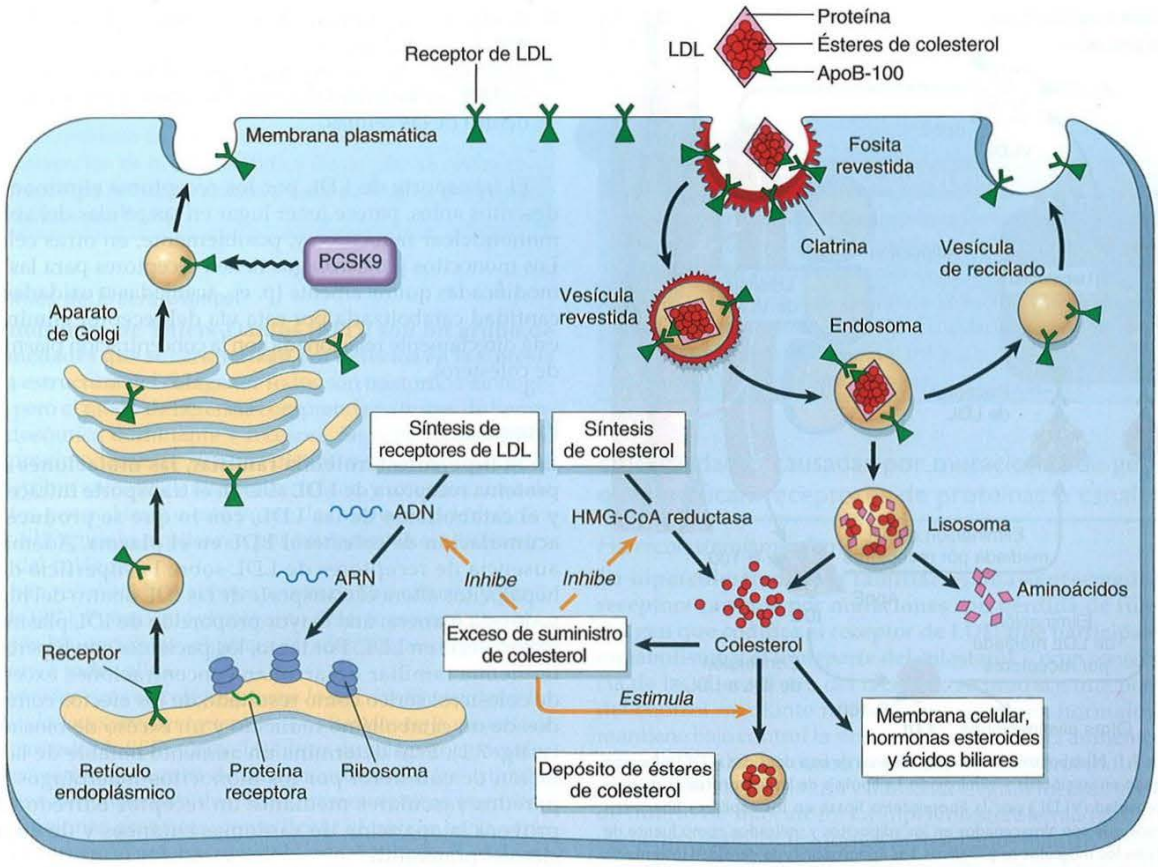


Figura 7.2 Vía del receptor de LDL y regulación del metabolismo del colesterol. Las *flechas amarillas* muestran las tres funciones reguladoras del colesterol libre intracelular: 1) supresión de la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa; 2) estimulación del depósito del colesterol sobrante en forma de ésteres, y 3) inhibición de la síntesis de receptores de LDL. PCSK9 produce una degradación intracelular de los receptores de LDL en los hepatocitos, reduciendo las concentraciones de los mismos en la membrana celular. *HMG-CoA reductasa,* 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *PCSK9,* proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9.

En estos últimos años se ha esclarecido un nuevo mecanismo de regulación tras la traducción de las concentraciones plasmáticas de LDL, según el cual una enzima denominada PCSK9 provoca la degradación intracelular de los receptores de LDL en los hepatocitos antes de que alcancen la superficie celular. Cuando hay menos receptores de LDL en la superficie celular, disminuye la captación de LDL plasmática y se produce una hipercolesterolemia. Las familias con mutaciones activadoras del gen *PCSK9,* que codifica la enzima, presentan muchos rasgos parecidos a las familias con hipercolesterolemia familiar clásica.

El descubrimiento de la función crítica de los receptores de LDL en la homeostasis del colesterol ha conducido al diseño racional de la familia de fármacos de las estatinas, que actualmente se emplean ampliamente para reducir el colesterol plasmático. Inhiben la actividad de la HMG-CoA reductasa y, de esta manera, favorecen una mayor síntesis de los receptores de LDL (v. fig. 7.2). Sin embargo, la regulación al alza de los receptores de LDL se asocia a un aumento compensador de las concentraciones de PCSK9, que atenúa el efecto de las estatinas. Por eso, se han desarrollado fármacos que antagonizan la función enzimática de PCSK9, y amplios ensayos clínicos han demostrado los beneficios de emplearlos en pacientes con hipercolesterolemia refractaria.

RESUMEN

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

- La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante que se debe a mutaciones del gen que codifica el receptor de las LDL. Las mutaciones activadoras de PCSK9 (mucho menos frecuentes), que degradan los receptores de LDL, producen un fenotipo parecido.
- Los pacientes desarrollan hipercolesterolemia como consecuencia del deterioro del transporte de las LDL en las células.
- En los pacientes heterocigóticos, la elevación del colesterol sérico aumenta en gran medida el riesgo de desarrollar ateroesclerosis y la enfermedad arterial coronaria resultante. El aumento del colesterol sérico es aún mayor en los sujetos homocigóticos, y también se observa una frecuencia más elevada de enfermedad isquémica cardíaca. El colesterol también se deposita siguiendo las vainas tendinosas para producir xantomas.

Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno del transporte de iones en las células epiteliales que afecta a la secreción de líquido en las glándulas exocrinas y el revestimiento epitelial de los aparatos digestivo, respiratorio y reproductor.

booksmedicos.org

El defecto en el transporte de iones determina que las secreciones mucosas sean anormalmente densas, bloqueando la vía aérea y los conductos pancreáticos, y esto explica las dos manifestaciones clínicas más importantes de estos pacientes: infecciones pulmonares crónicas y recidivantes e insuficiencia pancreática. Además, aunque las glándulas sudoríparas exocrinas son normales a nivel estructural (y lo siguen siendo durante toda la evolución del cuadro), *una alteración bioquímica constante y característica en la FQ es el incremento del cloruro sódico en el sudor*. Al mismo tiempo, se debe recordar que la FQ puede debutar con una clínica extremadamente variable. La variabilidad del fenotipo se debe a las distintas mutaciones en el gen asociado a la FQ, los efectos específicos sobre el tejido de la pérdida de función del gen de la FQ y la participación de los genes modificadores de la enfermedad.

Con una incidencia de 1 por cada 2.500 nacidos vivos en EE. UU., la FQ es la enfermedad genética mortal más frecuente en la población blanca de este país. La frecuencia de portadores es de 1 de cada 20 en pacientes de raza caucásica de EE. UU., pero se reduce de forma significativa en los afroamericanos, asiáticos e hispanos. La FQ se transmite por herencia autosómica recesiva simple, aunque incluso los portadores heterocigóticos tienen una predisposición a sufrir enfermedad pulmonar y pancreática con más frecuencia que la población general.

Patogenia

El defecto principal que encontramos en la FQ es la producción reducida o la función anómala de una proteína del canal de cloruro epitelial que es codificada por el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (*CFTR*). Las mutaciones que alteran el gen *CFTR* causan que las membranas epiteliales sean relativamente impermeables a los iones cloruro (fig. 7.3). Aunque el impacto que tiene este defecto en la función de transporte es específico de cada tejido. La principal función de la proteína CFTR en los conductos de la glándula sudorípara es reabsorber los iones cloruro de la luz y aumentar la reabsorción del sodio a través del canal de sodio epitelial (ENaC). En consecuencia, la pérdida de la función de CFTR en los conductos sudoríparos provoca la disminución de la reabsorción del cloruro de sodio y la producción de un sudor hipertónico («salado») (v. fig. 7.3, arriba). Sin embargo, al contrario de lo que sucede en las glándulas sudoríparas, en los epitelios respiratorio e intestinal, la proteína CFTR es uno de los mecanismos más importantes para la secreción luminal activa de cloruro. En estas otras localizaciones, las mutaciones de *CFTR* dan lugar a la pérdida o reducción de la secreción de cloruro hacia la luz (v. fig. 7.3, abajo). Asimismo, aumenta la absorción activa de sodio desde la luz a través de los ENaC, y ambos procesos iónicos hacen que la reabsorción pasiva de agua desde la luz sea mayor, con lo que disminuye su contenido en la capa líquida de la superficie que reviste

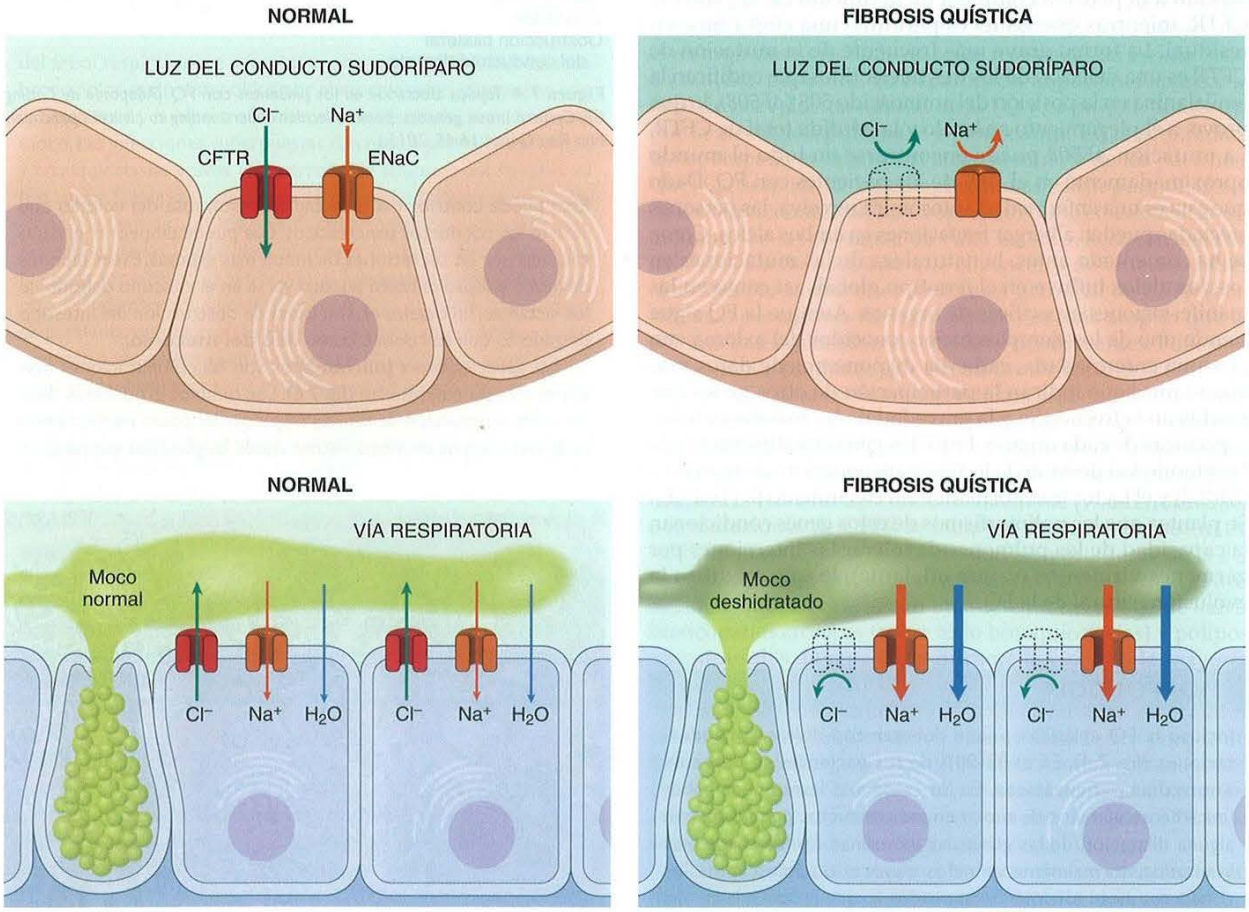


Figura 7.3 *(Arriba)* En la FQ, un defecto en el canal de cloruro del conducto sudoríparo hace que aumenten las concentraciones de cloruro y sodio en el sudor. *(Abajo)* En los pacientes con FQ disminuye la secreción de cloruro y aumenta la reabsorción de sodio y agua en las vías respiratorias, lo que provoca la deshidratación de la capa de moco que reviste las células epiteliales, defectos en la acción mucociliar y formación de tapones de moco. *CFTR*, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; *ENaC*, canal de sodio epitelial responsable de la conducción intracelular de sodio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las células mucosas. Por tanto, a diferencia de lo que sucede en los conductos sudoríparos, no existen diferencias en la concentración de sal entre la capa líquida de superficie que reviste las células mucosas respiratorias e intestinales entre las personas normales y las que tienen FQ. Por el contrario, las complicaciones de la FQ que afectan a ambos aparatos parecen derivar de la deshidratación de la capa líquida de superficie. En los pulmones, esta deshidratación determina una acción mucociliar defectuosa y la acumulación de secreciones concentradas viscosas, que obstruyen el paso del aire y predisponen a las infecciones pulmonares de repetición. Además del cloruro, el CFTR regula la secreción de iones bicarbonato. De hecho, algunas variantes de CFTR se manifiestan exclusivamente como un error en el transporte de bicarbonato con conservación casi completa del transporte de cloruro. La insuficiencia pancreática, un rasgo de la FQ clásica, aparece de forma casi constante en los portadores de mutaciones de CFTR con trastornos en la conductancia del bicarbonato.

Desde que el gen *CFTR* fue clonado en 1989 se han identificado más de 1,800 mutaciones causantes de la enfermedad. Pueden clasificarse en función de la evolución clínica de la FQ o la naturaleza del defecto de base. A nivel mecánico se puede encontrar una menor cantidad de CFTR funcional en la superficie celular o una función reducida del CFTR en la superficie. Como veremos luego, estas diferencias condicionan las estrategias terapéuticas. También se pueden clasificar como graves o leves, en función del fenotipo clínico. Las graves se asocian a la pérdida completa de la función de la proteína CFTR, mientras que las leves permiten una cierta función residual. La forma grave más frecuente de la mutación de *CFTR* es una deleción de los tres nucleótidos que codifican la fenilalanina en la posición del aminoácido 508 *(ΔF508)*, lo que provoca el plegamiento anómalo y la pérdida total de CFTR. La mutación *ΔF508* puede encontrarse en todo el mundo aproximadamente en el 70% de los pacientes con FQ. Dado que esta es una enfermedad autosómica recesiva, las personas afectadas pueden albergar mutaciones en ambos alelos. Como se ha comentado antes, la naturaleza de las mutaciones en los dos alelos influye en el fenotipo global, así como en las manifestaciones específicas de órganos. Aunque la FQ sigue siendo uno de los ejemplos mejor conocidos del axioma «un gen-una enfermedad», cada día disponemos de datos más abundantes que indican la participación de otros genes que modifican la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones específicas de cada órgano. Entre los genes modificadores de la enfermedad destacan la lectina transportadora de manosa 2 (MBL2) y el factor transformador del crecimiento β_1 (TGF-β_1). Se plantea que los polimorfismos de estos genes condicionan la capacidad de los pulmones de tolerar las infecciones por gérmenes virulentos (v. más adelante), lo que modifica la evolución natural de la FQ.

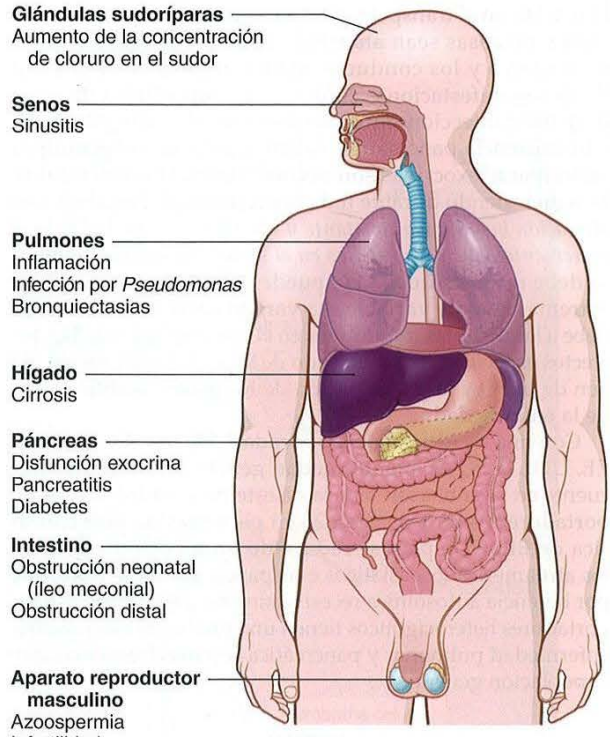


Figura 7.4 Tejidos afectados en los pacientes con FQ. *(Adaptado de Cutting GR: Cystic fi brosis genetics: from molecular understanding to clinical application.* Nat Rev Genet *16:45, 2015.)*

MORFOLOGÍA

Incluso la FQ «clásica» puede debutar con diversas manifestaciones (fig. 7.4). En el 85-90% de los pacientes se detectan **anomalías pancreáticas.** En los casos más leves puede haber únicamente cúmulos de moco en los conductos pequeños, con alguna dilatación de las glándulas exocrinas. En los casos más avanzados, normalmente en niños mayores o adolescentes, los conductos están totalmente taponados, lo que produce la atrofia de las glándulas exocrinas y una fibrosis progresiva (fig. 7.5). La pérdida total de la secreción del páncreas exocrino deteriora la absorción de grasa, y puede producir deficiencia de vitamina A. Esto puede contribuir a la metaplasia escamosa del epitelio que reviste los conductos pancreáticos, que puede empeorar el daño causado por las secreciones de moco más espesas. Estos tapones de moco viscoso también pueden verse en el intestino delgado de los lactantes. En ocasiones, son causa de obstrucción del intestino delgado, lo que se conoce como **íleo del meconio.**

Las **alteraciones pulmonares** son las complicaciones más graves de esta enfermedad (fig. 7.6). Los cambios producidos derivan de la obstrucción de las vías respiratorias como consecuencia de la secreción de un moco viscoso desde las glándulas submucosas

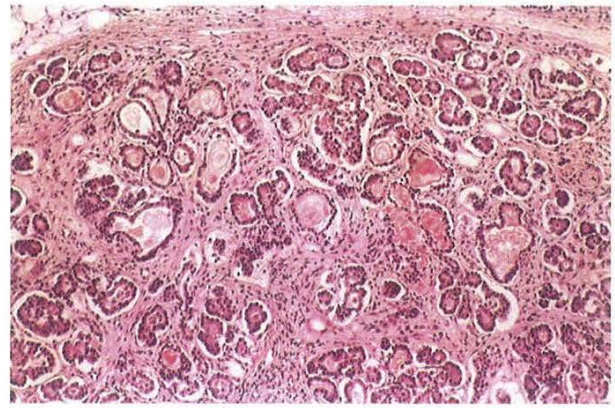


Figura 7.5 Modificaciones leves o moderadas que se producen en el páncreas y que están relacionadas con la FQ. Los conductos están dilatados y taponados con mucina eosinófila, y las glándulas parenquimatosas son atróficas y han sido reemplazadas por tejido fibroso.

booksmedicos.org

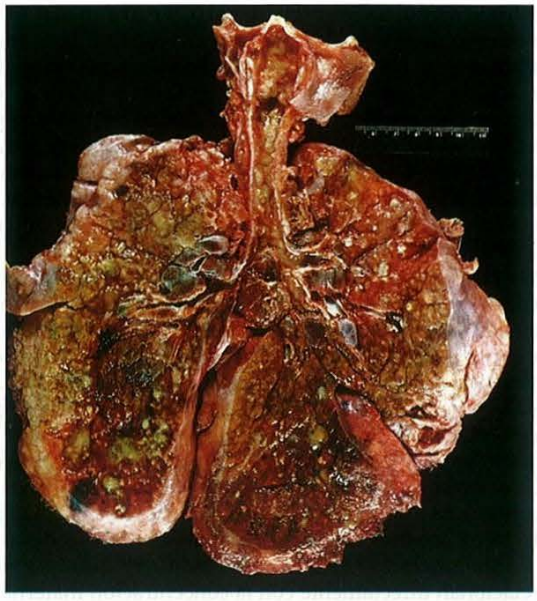


Figura 7.6 Pulmones de un paciente que falleció por fibrosis quística. Son evidentes el taponamiento extenso con moco y la dilatación generalizada del árbol traqueobronquial. Asimismo, se aprecia la consolidación del parénquima pulmonar como consecuencia de una combinación de secreciones y neumonía. La coloración verdosa se debe a infecciones por *Pseudomonas*. *(Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis: Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.)*

del árbol respiratorio e infecciones acompañantes. A menudo los bronquíolos están distendidos por el moco espeso, en relación con la hiperplasia y la hipertrofia intensas de las células secretoras de moco. Las infecciones superpuestas dan paso a bronquitis crónicas y bronquiectasias graves. El desarrollo de abscesos pulmonares es frecuente. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* son los tres microorganismos patógenos responsables de las infecciones pulmonares con mayor frecuencia. De peor pronóstico es la frecuencia creciente de infecciones por otra *Pseudomona*, *Burkholderia cepacia*. Esta bacteria oportunista es particularmente resistente y la infección que provoca se ha asociado a una enfermedad fulminante («síndrome por cepacia»). La **afectación hepática** sigue el mismo patrón básico. Los canalículos biliares están taponados por material mucinoso, que se acompaña de proliferación de colangíolos e inflamación portal. La **esteatosis** hepática («hígado graso») es un hallazgo frecuente en las biopsias de hígado. Con el tiempo, se desarrolla cirrosis con nodularidad hepática difusa, si bien se encuentra una afectación hepática de tal gravedad en menos del 10% de los pacientes. Por el contrario, en el 95% de los hombres afectados que sobreviven hasta la edad adulta se observan **azoospermia** e **infertilidad.** En estos casos, la **ausencia bilateral de conductos deferentes** es un hallazgo frecuente. En algunos hombres puede ser el único signo indicativo de una mutación de *CFTR* subyacente.

Curso clínico

En pocas enfermedades de la infancia se presentan manifestaciones clínicas tan cambiantes como las que encontramos en la FQ (v. fig. 7.4). Aproximadamente el 5-10% de los pacientes solicitan asistencia médica tras el nacimiento o poco después, debido a una crisis de íleo del meconio. La insuficiencia pancreática exocrina aparece en una mayoría de pacientes (85-90%) y se asocia a mutaciones de *CFTR* «graves» en ambos alelos (p. ej., *ΔF508/ΔF508*). Por el contrario, el 10-15% de los pacientes con una mutación de *CFTR* «grave» y una «leve», o dos mutaciones de *CFTR* «leves», conservan una función suficiente del páncreas exocrino que no requiere suplemento enzimático –fenotipo con páncreas suficiente–. La insuficiencia pancreática se asocia a malabsorción de proteínas y grasas, así como a un aumento de su pérdida en las heces. Las manifestaciones de la malabsorción (p. ej., heces voluminosas de mal olor, distensión abdominal o aumento de peso insuficiente) aparecen durante el primer año de vida. La absorción defectuosa de grasa puede inducir estados de deficiencia de vitaminas liposolubles, con manifestaciones de avitaminosis A, D o K. La hipoproteinemia puede ser tan intensa que cause un edema generalizado. La diarrea persistente puede desembocar en prolapso rectal hasta en el 10% de los niños con FQ. El fenotipo de páncreas suficiente normalmente no se asocia a otras complicaciones digestivas y, en general, los afectados demuestran un crecimiento y un desarrollo excelentes. La insuficiencia endocrina (p. ej., diabetes) es rara en la FQ, a diferencia de la exocrina, y suele aparecer en fases tardías de la enfermedad, sobre todo por la mejor supervivencia de estos enfermos.

Las complicaciones cardiorrespiratorias, como la tos crónica, las infecciones pulmonares persistentes, la enfermedad pulmonar obstructiva y el *cor pulmonale*, constituyen la causa de muerte más frecuente (responsable de aproximadamente el 80% de los casos mortales) de los pacientes atendidos en la mayoría de los centros de seguimiento de la FQ que existen en EE. UU. Hacia los 18 años de edad, el 80% de los sujetos con FQ clásica albergan *P. aeruginosa*, y el 3,5%, *B. cepacia*. Con el uso indiscriminado de la profilaxis antibiótica se ha observado el resurgir desafortunado de cepas resistentes de *Pseudomonas* en muchos pacientes. La hepatopatía importante aparece al final de la evolución natural de la FQ y es posible predecirla por la afectación pulmonar y pancreática. En la actualidad, la hepatopatía es la tercera causa de muerte de los pacientes con FQ (después de las complicaciones cardiopulmonares y de las relacionadas con los trasplantes) como consecuencia del aumento de la esperanza de vida. La secuenciación extensa del ADN ha demostrado que el espectro de enfermedades causadas por mutaciones en la línea germinal de *CFTR* (bialélicas o portadores heterocigóticos) es más amplio que la enfermedad multisistémica «clásica» descrita antes. Por ejemplo, algunos pacientes que tienen brotes repetidos de dolor abdominal y pancreatitis desde la infancia se clasificaban antes como pancreatitis crónica «idiopática», pero ahora se sabe que tienen variantes bialélicas de *CFTR* distintas de las presentes en la FQ «clásica». Los pacientes con una pancreatitis aislada o ausencia bilateral del conducto deferente (v. anteriormente) por mutaciones de CFTR se incluyen dentro del espectro de «CFTRpatías». De un modo similar, los portadores de la FQ se consideraban inicialmente asintomáticos, pero algunos estudios indican que tienen un aumento del riesgo de sufrir broncopatías crónicas (sobre todo bronquiectasias) y pólipos nasosinusales de repetición durante la vida. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de FQ se basa en las concentraciones persistentemente elevadas de electrólitos en el sudor (a menudo, es la madre quien hace el diagnóstico porque su hijo «sabe salado»), en el cuadro clínico característico (enfermedad sinopulmonar y manifestaciones digestivas) o en los antecedentes familiares. La secuenciación del gen *CFTR* es la técnica de referencia de diagnóstico de la FQ.

Se han producido avances importantes en el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas de la FQ, incluidos tratamientos antimicrobianos más potentes, sustitución de enzimas pancreáticas y trasplante pulmonar bilateral. Es importante recordar que se han aprobado dos nuevos tipos de tratamiento para tratar de aumentar la función de la proteína

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

CFTR en algunas variantes de CFTR. Por ejemplo, un grupo de fármacos llamados «potenciadores» de CFTR se emplean en una minoría de los pacientes con FQ (~3-5%) que portan una mutación G155D del gen de CFTR. En esta variante existe un CFTR defectuoso a nivel funcional en cantidad normal en la membrana celular; el «potenciador» de CFTR disponible por vía oral recupera en parte las esenciales funciones de transporte iónico del canal defectuoso. Otro fármaco aprobado contiene una combinación de dos fármacos, el potenciador descrito antes y otro que aumenta el transporte de la proteína ΔF508 CFTR defectuosa a la membrana celular. Es demasiado pronto para determinar la repercusión de estos tratamientos moleculares emergentes sobre el pronóstico y la supervivencia. En general, la mejora en el tratamiento de la FQ ha ampliado la esperanza mediana de supervivencia hasta casi 40 años y está consiguiendo que una enfermedad mortal de la infancia se convierta en una enfermedad crónica de adultos.

RESUMEN

FIBROSIS QUÍSTICA

- La FQ es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *CFTR* que codifica el regulador transmembrana de la FQ.
- El principal defecto afecta al transporte del ion cloruro, que da lugar a concentraciones altas de sal en el sudor y a secreciones viscosas en la luz de los aparatos respiratorio y digestivo.
- Las mutaciones de *CFTR* pueden ser graves (ΔF508) y provocar enfermedad multisistémica, o leves y da lugar a un trastorno de extensión y gravedad limitadas.
- Las complicaciones cardiopulmonares son la causa de muerte más frecuente. Las infecciones pulmonares son habituales, en especial por *Pseudomonas* o especies de *Burkholderia* resistentes. Las bronquiectasias y la insuficiencia cardíaca derecha son secuelas que aparecen a largo plazo.
- La insuficiencia pancreática es muy frecuente. La infertilidad causada por la ausencia congénita bilateral de conductos deferentes es un hallazgo característico en los adultos con FQ.
- La enfermedad hepática, incluida la cirrosis, es cada vez más frecuente a medida que aumenta la esperanza de vida.
- Los tratamientos moleculares que aumentan el transporte o la estabilidad de la proteína CFTR mutante son útiles en pacientes que son portadores de determinados alelos de CFTR.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas enzimáticas

Fenilcetonuria (FCU)

La FCU se debe a mutaciones que provocan una grave carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Afecta a 1 de cada 10.000 nacidos vivos y existen varias variantes de la misma. La forma más frecuente, denominada fenilcetonuria clásica, es frecuente en personas de origen escandinavo e infrecuente en afroamericanos y judíos.

Clásicamente, los homocigóticos con este trastorno autosómico recesivo tienen un déficit grave de PAH, que induce hiperfenilalaninemia y FCU. Los lactantes afectados son normales en el momento del nacimiento, pero, en cuestión de semanas, desarrollan una concentración plasmática creciente de fenilalanina, que altera el desarrollo cerebral. Habitualmente, hacia los 6 meses de vida el retraso mental grave es muy evidente; menos del 4% de los niños con FCU no tratados tienen un cociente intelectual (CI) superior a 60. Cerca de un tercio de estos niños nunca serán capaces de caminar y dos tercios no hablarán. Las convulsiones, otras anomalías neurológicas, la pigmentación disminuida del pelo y de la piel, y el eccema a menudo acompañan al retraso mental en niños no tratados. La hiperfenilalaninemia y el consiguiente retraso mental pueden evitarse mediante la restricción de la toma de fenilalanina desde etapas precoces de la vida. De ahí que, de forma habitual, se lleven a cabo procedimientos de cribado para detectar la FCU en el período posnatal inmediato.

Muchas pacientes con FCU que reciben tratamiento dietético desde sus primeros años de vida alcanzan la edad fértil y son clínicamente normales, si bien en su mayoría tienen una importante hiperfenilalaninemia, porque el tratamiento dietético se retira en cuanto alcanzan la edad adulta. El 75-90% de los hijos de estas mujeres presentan retraso mental y microcefalia y el 15%, una cardiopatía congénita, aunque los lactantes sean heterocigóticos. Este síndrome, denominado FCU materna, es consecuencia de los efectos teratógenos de la fenilalanina o de sus metabolitos que atraviesan la placenta y afectan a órganos fetales específicos durante el desarrollo. La presencia y la gravedad de las anomalías fetales se correlacionan directamente con la concentración materna de fenilalanina, por lo que resulta imperativo iniciar de nuevo la restricción dietética de la madre antes de la concepción y mantenerla durante toda el embarazo.

La anomalía bioquímica que encontramos en la FCU es la incapacidad de convertir la fenilalanina en tirosina. En los niños normales se necesita menos del 50% de fenilalanina ingerida en la dieta para que se produzca la síntesis de proteínas y el resto se convierte en tirosina mediante el sistema fenilalanina hidroxilasa (fig. 7.7). Cuando el metabolismo de la fenilalanina está bloqueado por la ausencia de la enzima PAH entran en juego vías de derivación a través de las que se obtienen varios productos intermedios, que son excretados en grandes cantidades en orina y sudor, y que confieren a los lactantes afectados un olor intenso a moho o rancio. Parece que el exceso de fenilalanina o sus metabolitos contribuye al daño cerebral en la FCU. La ausencia concomitante de tirosina (v. fig. 7.7), un precursor de melanina, provoca el color claro del cabello y de la piel.

A nivel molecular, se han identificado aproximadamente 500 alelos mutantes del gen *PAH* y solo algunos causan una deficiencia grave de la enzima. Los lactantes con mutaciones que causan una carencia grave de actividad de PAH muestran las características clásicas de la FCU, mientras que aquellos con cierta actividad residual desarrollan una enfermedad más leve o pueden ser asintomáticos, situación que se denomina *hiperfenilalaninemia benigna*. Dado que existen numerosos alelos que producen enfermedad en el gen *PAH*, lo que complica el diagnóstico molecular, la determinación de las concentraciones de fenilalanina en suero permiten distinguir la hiperfenilalaninemia benigna de la FCU, ya que las concentraciones en este último proceso son típicamente cinco veces o más superiores a las normales. Cuando se establece el diagnóstico bioquímico, será posible determinar la mutación específica que provoca la FCU. Con esta información, ya se podrán realizar las pruebas de portador a los familiares de riesgo. En este momento, se está ensayando el tratamiento de sustitución enzimática para tratar de reducir las concentraciones de fenilalanina en los pacientes con una FCU clásica. La enzima de sustitución, que se llama fenilalanina amoníaco liasa (o PAL), convierte el exceso de fenilalanina en amoníaco y otros metabolitos no tóxicos.

Aunque el 98% de los casos de hiperfenilalaninemia son atribuibles a mutaciones de la PAH, aproximadamente el

booksmedicos.org

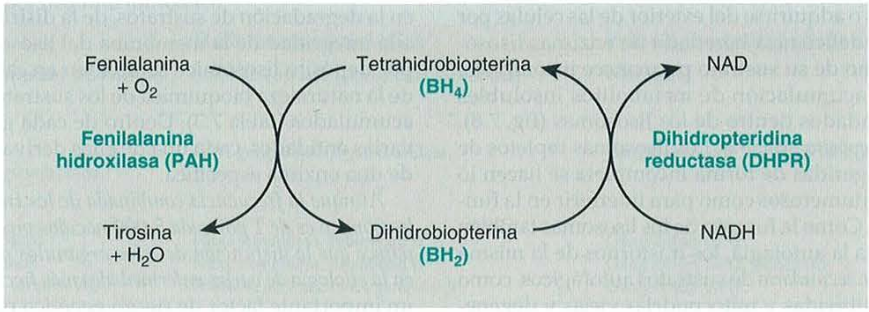


Figura 7.7 Sistema de la fenilalanina hidroxilasa. *NADH*, nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida.

2% se relacionan con anomalías en la síntesis o el reciclado del cofactor tetrahidrobiopterina (v. fig. 7.7). Es importante reconocer clínicamente esas formas variantes, ya que los pacientes no pueden ser tratados solamente mediante la restricción dietética de fenilalanina, también necesitan suplementos con tetrahidrobiopterina, algunos precursores de neurotransmisores y ácido fólico.

RESUMEN
FENILCETONURIA

- La FCU es un trastorno autosómico recesivo causada por la ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa y la consiguiente incapacidad de metabolizar la fenilalanina.
- El cuadro clínico de la FCU no tratada comprende retraso mental importante, convulsiones y menor pigmentación de la piel, todo lo cual puede evitarse si se restringe la ingestión de fenilalanina en la dieta.
- Las pacientes con FCU a las que se retira el tratamiento dietético pueden dar a luz a niños con malformaciones y deterioro neurológico como consecuencia del paso transplacentario de los metabolitos de la fenilalanina.

Galactosemia

La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la galactosa debido a la mutación en el gen que codifica la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT). Afecta a 1 de cada 60.000 lactantes nacidos vivos. Normalmente, la lactasa escinde la lactosa, el principal hidrato de carbono de la leche de los mamíferos, en glucosa y galactosa en las microvellosidades intestinales. A su vez, la galactosa se convierte en glucosa en diversos pasos, en uno de los cuales es necesaria la enzima GALT. Como consecuencia de esta carencia de transferasa, la galactosa-1-fosfato y otros metabolitos, incluyendo el galactitol, se acumulan en muchos tejidos, como el hígado, el bazo, el cristalino de los ojos, los riñones y la corteza cerebral.

El hígado, los ojos y el cerebro son las partes que resultan más dañadas. La hepatomegalia que se desarrolla precozmente es debida, en gran parte, al cambio graso, pero con el tiempo puede sobrevenir una fibrosis generalizada que se parece mucho a la cirrosis por abuso de alcohol (v. capítulo 16). La opacificación del cristalino (cataratas) probablemente se desarrolle por la absorción de agua por el cristalino y su tumefacción a medida que el galactitol, producido por las vías metabólicas alternativas, se acumula y aumenta su tonicidad. En el sistema nervioso central (SNC) aparecen alteraciones inespecíficas, incluyendo pérdida de células nerviosas, gliosis y edema. Sigue sin conocerse el mecanismo de la lesión del cerebro, aunque la existencia de concentraciones altas de galactitol en los tejidos neuronales sugiere que este puede contribuir a las lesiones.

Casi desde el nacimiento, los lactantes afectados no crecen. Los vómitos y la diarrea aparecen a los pocos días de la ingestión de leche. La ictericia y la hepatomegalia suelen hacerse evidentes durante la primera semana de vida. La acumulación de galactosa y de galactosa-1-fosfato en el riñón altera el transporte de aminoácidos, lo que produce aminoaciduria. La septicemia fulminante por *Escherichia coli* es cada vez más frecuente. En EE. UU., se realizan pruebas de detección selectiva en neonatos de forma generalizada. Se basan en la determinación fluorométrica de la actividad de la enzima GALT en una gota de sangre desecada. Los resultados positivos de la prueba se deben confirmar mediante la determinación de los niveles de GALT en los eritrocitos. El diagnóstico prenatal es posible midiendo la actividad de GALT en cultivos de células de líquido amniótico o determinando la concentración de galactitol en el sobrenadante del líquido amniótico.

Muchas de las alteraciones clínicas y morfológicas de la galactosemia se pueden prevenir o mejorar mediante la retirada de la galactosa de la dieta durante al menos los primeros 2 años de vida. Si se instituye poco después del nacimiento, esta dieta impide el desarrollo de cataratas y el daño hepático, y permite un desarrollo casi normal. No obstante, incluso con restricciones dietéticas, los pacientes más mayores con frecuencia están afectados por un trastorno del habla e insuficiencia gonadal (en especial, insuficiencia ovárica prematura) y, con menor frecuencia, por una afección atáxica.

RESUMEN
GALACTOSEMIA

- La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo causado por la ausencia de la enzima GALT, que provoca la acumulación de galactosa-1-fosfato y sus metabolitos en los tejidos.
- El cuadro clínico puede incluir ictericia, daño hepático, cataratas, daño nervioso, vómitos y diarrea, así como septicemia por *E. coli*. La restricción de galactosa en la dieta puede evitar, al menos, algunas de las complicaciones más graves.

Tesaurismosis lisosómica

Los lisosomas, el aparato digestivo de las células, contienen distintas enzimas hidrolíticas que están implicadas en la degradación de sustratos complejos, como los esfingolípidos y los mucopolisacáridos, en productos terminales solubles. Estas moléculas de gran tamaño pueden derivar del recambio de los orgánulos intracelulares que entran en los lisosomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por la *autofagocitosis* o adquirirse del exterior de las células por fagocitosis. Con la deficiencia heredada de enzimas lisosómicas, el catabolismo de su sustrato permanece incompleto, lo que conlleva la acumulación de metabolitos insolubles parcialmente degradados dentro de los lisosomas (fig. 7.8). Este se denomina *depósito primario*. Los lisosomas repletos de macromoléculas digeridas de forma incompleta se hacen lo bastante grandes y numerosos como para interferir en la función celular normal. Como la función de los lisosomas también resulta esencial para la autofagia, los trastornos de la misma provocan un *depósito secundario* de sustratos autofágicos, como proteínas poliubicuitinadas y mitocondrias viejas y degeneradas. La ausencia de este mecanismo de control de calidad causa la acumulación de mitocondrias disfuncionales, lo que puede activar la formación de radicales libres y la apoptosis.

Se han descrito unas 60 enfermedades por depósito lisosómico (tesaurismosis lisosómicas), que pueden deberse a alteraciones de las enzimas o proteínas lisosómicas implicadas en la degradación de sustratos, de la distribución endosómica o la integridad de la membrana del lisosoma. Los trastornos por depósito lisosómico se dividen en categorías en función de la naturaleza bioquímica de los sustratos y los metabolitos acumulados (tabla 7.3). Dentro de cada grupo se distinguen varias entidades, cada una de ellas derivada de la deficiencia de una enzima específica.

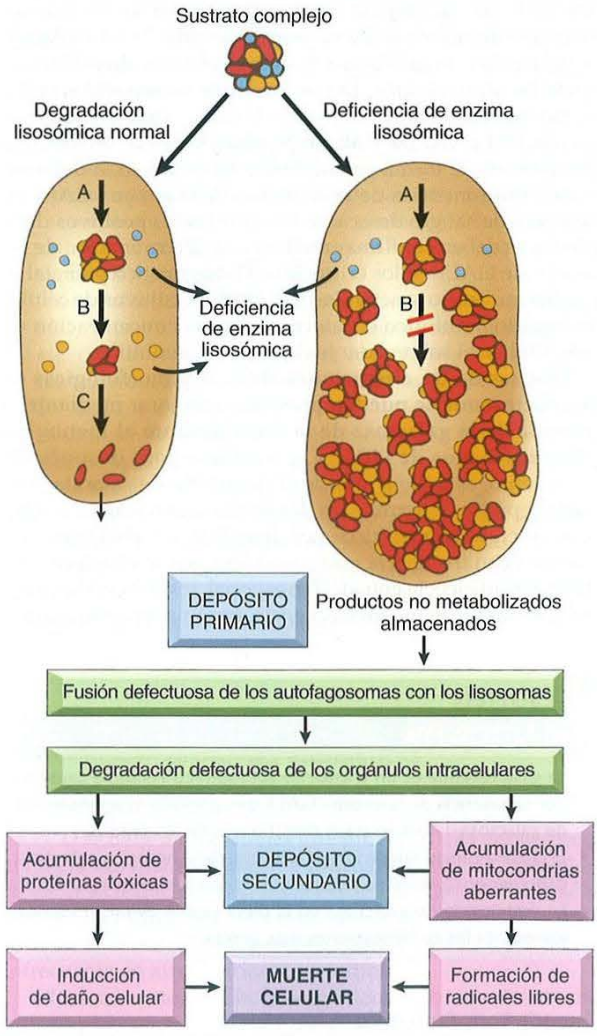


Figura 7.8 Patogenia de las tesaurismosis lisosómicas. En este ejemplo, un sustrato complejo normalmente es degradado por una serie de enzimas lisosómicas en productos finales solubles (A, B y C). Si hay una deficiencia o un funcionamiento anómalo de una de estas enzimas (p. ej., B), el catabolismo es incompleto y los productos intermedios insolubles se acumulan en los lisosomas. Además de este depósito primario, se produce un depósito secundario y sus efectos tóxicos por un fallo en la autofagia.

Aunque la frecuencia combinada de los trastornos por depósito lisosómico es de 1 por cada 5.000 nacidos vivos aproximadamente, parece que la disfunción de estos orgánulos puede estar implicada en la etiología de varias enfermedades más frecuentes. Por ejemplo, un importante factor de riesgo genético para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson es ser portador de la enfermedad de Gaucher, y prácticamente todos los pacientes con enfermedad de Gaucher desarrollan una enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Niemann-Pick de tipo C es otra tesaurismosis lisosómica vinculada con el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Esta relación entre los procesos deriva de la multifuncionalidad de los lisosomas. Por ejemplo, los lisosomas juegan papeles clave en: 1) la autofagia, derivada de la fusión con el autofagosoma; 2) la inmunidad, cuando se fusionan con los fagosomas, y 3) la reparación de la membrana, mediante la fusión con la membrana plasmática.

Las tesaurismosis lisosómicas son típicamente mortales y muchas ocasionan un grave trastorno neurológico que debuta en la infancia. Los estudios demuestran que varias tesaurismosis lisosómica neurodegenerativas se asocian a una desregulación del sistema inmunitario. Por ejemplo, existe inmunodepresión en la enfermedad de Gaucher y la mucopolisacaridosis de tipo VII, mientras que en la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C1 se produce una hiperactivación del sistema inmunitario. Todavía se tiene que determinar cómo se produce esta vinculación con los cambios inmunitarios.

A pesar de esta complejidad, ciertas características son comunes a la mayoría de las enfermedades de este grupo:

- Transmisión autosómica recesiva.
- Habitualmente afecta a lactantes y niños pequeños.
- Depósito de metabolitos intermedios insolubles en el sistema mononuclear fagocítico, lo que da lugar a hepatoesplenomegalia.
- Afectación frecuente del SNC con daño neuronal asociado.
- Disfunción celular, causada no solamente por el depósito de material no digerido, sino también por una cascada de acontecimientos secundarios desencadenados, como, por ejemplo, por la activación de los macrófagos y liberación de citocinas.

La mayor parte de estos trastornos son muy infrecuentes, y su descripción detallada figura en textos y revisiones especializadas. Aquí solo se consideran algunas de las afecciones más frecuentes.

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2: deficiencia de la subunidad β de la hexosaminidasa)

Las gangliosidosis se caracterizan por la acumulación de gangliósidos, principalmente en el cerebro, como consecuencia de la deficiencia de una de las enzimas lisosómicas que catabolizan estos glucolípidos. Según el gangliósido afectado, estos trastornos se clasifican como GM1 o GM2. La enfermedad de Tay-Sachs, que es con gran diferencia la más frecuente de todas las gangliosidosis, se debe a mutaciones con pérdida de función de la subunidad β de la enzima *hexosaminidasa A*, necesaria para la degradación de GM2. Se han descrito más de 100 mutaciones, la mayor parte de las cuales alteran el plegamiento de las proteínas o el transporte intracelular. La enfermedad de Tay-Sachs, igual que

booksmedicos.org

Tabla 7.3 Trastornos por depósito lisosómico

Enfermedad	Deficiencia enzimática	Principales metabolitos acumulados
Glucogenosis, enfermedad de Pompe de tipo 2	α-1,4-glucosidasa (glucosidasa lisosómica)	Glucógeno
Esfingolipidosis		
Gangliosidosis GM1	GM1 ganglιósido β-galactosidasa	Ganglιósido GM1, oligosacáridos que contienen galactosa
Tipo 1: del lactante, generalizada		
Tipo 2: juvenil		
Gangliosidosis GM2		
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa, subunidad α	Ganglιósido GM2
Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasa, subunidad β	Ganglιósido GM2, globósido
Gangliosidosis GM2 variante AB	Proteína activadora de ganglιósido	Ganglιósido GM2
Sulfatidosis		
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfátidos
Deficiencia de sulfatasa múltiple	Arilsulfatasa A, B, C; esteroide sulfatasa; iduronato sulfatasa; heparano *N*-sulfatasa	Sulfátidos, esteroide sulfato, heparano sulfato, dermatano sulfato
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Galactocebrosidasa
Enfermedad de Fabry	α-galactosidasa A	Ceramida trihexósido
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucocerebrósido
Enfermedad de Niemann-Pick: tipos A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Mucopolisacaridosis (MPS)		
MPS I H (Hurler)	α-L-iduronidasa	Dermatano sulfato, heparano sulfato
MPS II (Hunter)	I-iduronosulfato sulfatasa	
Mucolipidosis (ML)		
Enfermedad de células I (ML II) y polidistrofia seudo-Hurler	Deficiencia de enzimas fosforilantes esenciales para la formación del marcador de reconocimiento manosa-6-fosfato; las hidrolasas ácidas sin el marcador de reconocimiento no pueden dirigirse hacia los lisosomas, pero se secretan hacia la región extracelular	Mucopolisacáridos, glucolípidos
Otras enfermedades de hidratos de carbono complejos		
Fucosidosis	α-fucosidasa	Esfingolípidos que contienen fucosa y fragmentos de glucoproteínas
Manosidosis	α-manosidasa	Oligosacáridos que contienen manosa
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina amida hidrolasa	Aspartil-2-desoxi-2-acetamido-glucosilamina
Otros enfermedades por depósito lisosómico		
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	Ésteres de colesterol, triglicéridos
Deficiencia de fosfatasa ácida	Fosfatasa ácida lisosómica	Ésteres de fosfato

otros trastornos por depósito de lípidos, es más frecuente en los judíos asquenazíes, población en la que se estima una frecuencia de portadores heterocigóticos de 1 de cada 30. Los portadores heterocigóticos se pueden detectar midiendo las concentraciones de hexosaminidasa en suero o mediante secuenciación del ADN.

Cuando no existe hexosaminidasa A, el ganglιósido G_{M2} se acumula en muchos tejidos (p. ej., corazón, hígado, bazo, sistema nervioso), pero la **afectación de las neuronas de los sistemas nervioso central y autónomo y la retina son las que predominan en la clínica.** Se produce acumulación de GM2 en las neuronas, axones de los nervios y células gliales de todo el SNC. Las células afectadas aparecen tumefactas y, en ocasiones, espumosas (fig. 7.9A). La microscopia electrónica muestra configuraciones en espiral en capas de cebolla en los lisosomas compuestas por capas de membranas (fig. 7.9B). Estas alteraciones patológicas se encuentran en todo el SNC (incluida la médula espinal), los nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo. Habitualmente, la retina también está afectada, y la palidez producida por las células ganglionares tumefactas en la zona periférica de la retina da lugar a una mancha «rojo cereza» que contrasta en la zona de la mácula, relativamente preservada.

Aún no conocemos con detalle las bases moleculares de la lesión neuronal. Como la proteína mutante en muchos casos está mal plegada, induce la denominada respuesta «a la proteína no plegada» (v. capítulo 2). Si las chaperonas no estabilizan estas proteínas mal plegadas, los proteosomas las degradan y esto causa la acumulación de sustratos y productos intermedios tóxicos en las neuronas. Estos hallazgos han llevado al desarrollo de ensayos clínicos para valorar el tratamiento molecular con chaperonas en algunas variantes de enfermedad de Tay-Sachs de aparición tardía y otras enfermedades por depósito lisosómico seleccionadas. Este tratamiento consiste en administrar chaperonas sintéticas, que pueden atravesar la barrera hematoencefálica, ligarse a la proteína mutada y conseguir que se pliegue de forma correcta. Es posible conseguir así un grado de actividad funcional de la enzima para amortiguar los efectos de su alteración congénita.

En la variante infantil aguda más frecuente de la enfermedad de Tay-Sachs, los lactantes parecen normales en el momento del nacimiento, pero la debilidad motora comienza a los 3-6 meses de edad, seguida por el deterioro neurológico, el inicio de la ceguera y las disfunciones neurológicas, cada vez más intensas. La muerte se produce en 2-3 años.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B

Estas dos entidades relacionadas se caracterizan por una deficiencia primaria de la *esfingomielinasa ácida* y la consiguiente acumulación de esfingomielina. Igual que sucede con la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B es más frecuente en judíos asquenazíes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

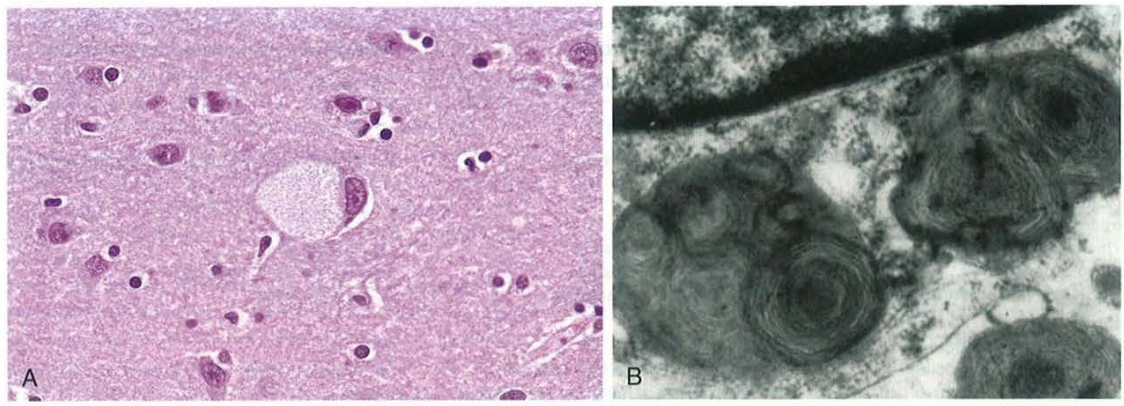


Figura 7.9 Células ganglionares en la enfermedad de Tay-Sachs. (A) En la microscopia óptica se observa una neurona grande con evidente vacuolización lipídica. (B) Imagen de microscopia electrónica de una neurona en la que se aprecian lisosomas prominentes con configuraciones espirales justo por debajo de parte del núcleo. *(A, por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. B, por cortesía del Dr. Joe Rutledge, Children's Regional Medical Center, Seattle, Washington.)*

El gen de la esfingomielinasa ácida se localiza en el cromosoma 11p15.4 y es uno de los genes improntados que se expresa preferentemente procedente del cromosoma materno como consecuencia del silenciamiento del gen paterno por mecanismos epigenéticos (descrito más adelante).

En el tipo A, determinado por una deficiencia grave de esfingomielinasa, la degradación de esfingomielina en ceramida y fosforilcolina está alterada, y el exceso de esfingomielina se acumula en las células fagocíticas y en las neuronas. El interior de los macrófagos está ocupado por gotitas o partículas de este lípido complejo, lo que induce una vacuolización fina o un aspecto espumoso del citoplasma (fig. 7.10). La microscopia electrónica muestra lisosomas ingurgitados secundariamente, que a menudo contienen cuerpos membranosos citoplásmicos que parecen figuras de mielina laminar concéntricas, denominadas, en ocasiones, cuerpos de «cebra». Debido a su elevado contenido de células fagocíticas, los órganos más intensamente afectados son el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos y los pulmones. La esplenomegalia puede ser llamativa. Además, todo el SNC, incluidos la médula espinal y los ganglios, está implicado en este proceso inexorable. Las neuronas afectadas están agrandadas y vacuoladas como consecuencia de la acumulación de lípidos. Esta variante se manifiesta en la lactancia con organomegalia masiva y deterioro neurológico grave. La muerte suele producirse en los primeros 3 años de vida. En contraste, los pacientes con la variante de tipo B, que se asocia a una esfingomielinasa mutante con cierta actividad residual, presentan organomegalia, pero sin síntomas neurológicos. La estimación de la actividad esfingomielinasa en los leucocitos puede usarse para el diagnóstico de los casos sospechosos, así como la detección de portadores. Existen también pruebas de genética molecular para diagnóstico en centros especializados.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C

Aunque en el pasado se consideraba que estaba relacionada con los tipos A y B, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (NPC) es bastante distinta bioquímica y molecularmente, además de más frecuente que los tipos A y B combinados. Las mutaciones en dos genes relacionados, *NPC1* y *NPC2*, pueden originarla, si bien el primero es responsable de la mayor parte de los casos. A diferencia de la mayoría de otras tesaurismosis lisosómicas, la NPC es secundaria a un defecto primario en el transporte lipídico. Las células afectadas acumulan colesterol, así como gangliósidos, como G_{M1} y G_{M2}. Tanto la NPC1 como la NPC2 implican anomalías en el transporte del colesterol libre desde los lisosomas hacia el citoplasma. La clínica de la NPC es heterogénea: la forma más frecuente se manifiesta en la infancia, con ataxia intensa, parálisis supranuclear de la mirada vertical, distonía, disartria y regresión psicomotora.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es producida por la mutación del gen que codifica la *glucocerebrosidasa*, y la consiguiente deficiencia de esta enzima provoca la acumulación de glucocerebrósido, un producto intermedio del metabolismo de los glucolípidos, en las células fagocíticas mononucleares. Hay tres variantes autosómicas recesivas de esta entidad que son consecuencia de distintas mutaciones alélicas. Todas ellas tienen en común la actividad deficiente de una glucocerebrosidasa que escinde el residuo de glucosa de la ceramida. Normalmente los macrófagos, sobre todo hepáticos, esplénicos y medulares, degradan de forma secuencial los glucolípidos generados por la degradación de los eritrocitos

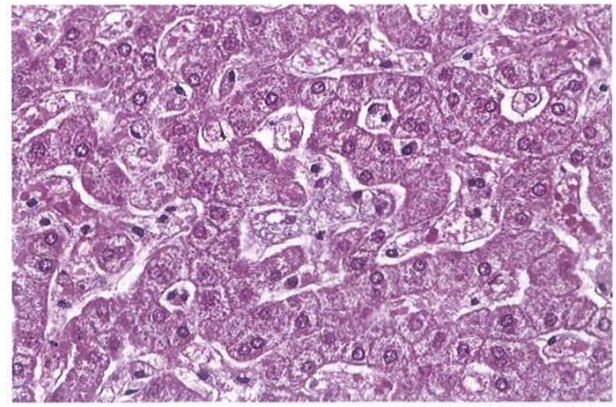


Figura 7.10 Enfermedad de Niemann-Pick en el hígado. Los hepatocitos y las células de Kupffer tienen una apariencia vacuolada y espumosa como resultado del depósito de lípidos. *(Por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)*

booksmedicos.org

viejos. En la enfermedad de Gaucher, la degradación se interrumpe a la altura de los glucocerebrósidos, que se acumulan en los macrófagos. Esas células –las denominadas «células de Gaucher»– aumentan de tamaño y algunos llegan a alcanzar un diámetro de hasta 100 µm, debido a la presencia de lisosomas distendidos, y adquieren un aspecto patognomónico en su citoplasma que se define como «pañuelo de papel arrugado» (fig. 7.11). En la actualidad, es evidente que la enfermedad de Gaucher está causada no solo por la carga del material almacenado sino también por la activación de los macrófagos. En los tejidos afectados se encuentran concentraciones elevadas de citocinas derivadas del macrófago, como las interleucinas (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Una variante, el tipo 1, también denominada forma no neuronopática crónica, es responsable del 99% de los casos de la enfermedad de Gaucher. Se caracteriza por la afectación ósea clínica o radiológica (osteopenia, lesiones líticas focales y osteonecrosis) en el 70-100% de los casos. Características adicionales son la hepatoesplenomegalia y la ausencia de afectación del SNC. A menudo, el bazo está excesivamente agrandado y ocupa por completo el abdomen. Las células de Gaucher se encuentran en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea. La sustitución medular y la erosión cortical pueden provocar lesiones que se identifican en las radiografías a nivel esquelético y citopenias en sangre periférica. Se cree que los cambios óseos están causados por citocinas derivadas de los macrófagos citados antes. El tipo 1 es más frecuente en los judíos asquenazíes y, a diferencia de otras variantes, es compatible con una vida prolongada. Las variantes de los tipos 2 y 3 se caracterizan por los signos y síntomas neurológicos. En el tipo 2, esas manifestaciones aparecen durante la lactancia *(forma neuronopática infantil aguda)* y son más graves, mientras que en el tipo 3 aparecen más tarde y son más leves *(forma neuronopática crónica).* Aunque también resultan afectados el hígado y el bazo, el cuadro clínico de los tipos 2 y 3 está dominado por los trastornos neurológicos, con convulsiones y deterioro mental progresivo. Como se comentó anteriormente, la mutación del gen del glucocerebrósido es un factor de riesgo muy importante de enfermedad de Parkinson. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen un riesgo 20 veces más alto de sufrir enfermedad de Parkinson (comparados con los controles), y en un 5-10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson se encuentran mutaciones del gen que codifica la glucocerebrosidasa. Existe una relación recíproca entre el nivel de esta enzima y la α-sinucleína, que está implicada en la patogenia de la enfermedad de Parkinson (v. capítulo 24). La concentración de glucocerebrósidos en los leucocitos o fibroblastos cultivados es útil para establecer el diagnóstico y para identificar a los portadores heterocigóticos. Existen pruebas de ADN en algunas poblaciones seleccionadas.

En este momento, hay dos tratamientos aprobados para la enfermedad de Gaucher de tipo I. El primero es el aporte enzimático durante toda la vida mediante la infusión de glucocerebrosidasa recombinante. El segundo, que se denomina *tratamiento de reducción de sustratos,* consiste en el aporte oral de un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintasa, lo que reduce las concentraciones sistémicas de glucocerebrósido, que es el sustrato de la enzima defectuosa en la enfermedad de Gaucher. Los ensayos clínicos han confirmado que el tratamiento de reducción de sustrato permite reducir el tamaño del hígado y el bazo, mejora los recuentos sanguíneos y la función esquelética. Otros tratamientos emergentes son la terapia génica con trasplante de células madre hematopoyéticas que contienen la enzima corregida.

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) se caracterizan por una degradación defectuosa y un depósito excesivo de mucopolisacáridos en diversos tejidos. Recuérdese que los mucopolisacáridos forman parte de la matriz extracelular y son sintetizados por los fibroblastos del tejido conjuntivo. La mayor parte de los mucopolisacáridos se secretan, pero un porcentaje determinado se degradan dentro de los lisosomas a través de una vía catabólica con participación de múltiples enzimas. Se han descrito diversas variantes clínicas de MPS, clasificadas numéricamente desde MPS de tipo I a MPS de tipo VII, cada una de las cuales es producida por el déficit de una enzima específica en esta vía. Entre los mucopolisacáridos que se acumulan dentro de los tejidos se encuentran los sulfatos de dermatano, de heparano, de queratano y (en algunos casos) de condroitina.

Las características que encontramos en todas las MPS son la hepatoesplenomegalia, las deformidades óseas, las lesiones de las válvulas cardíacas, los depósitos subendoteliales arteriales, en particular en las arterias coronarias, así como las lesiones cerebrales. En muchos de los síndromes más prolongados, las lesiones subendoteliales coronarias provocan isquemia miocárdica. Por tanto, el infarto de miocardio y la descompensación car-

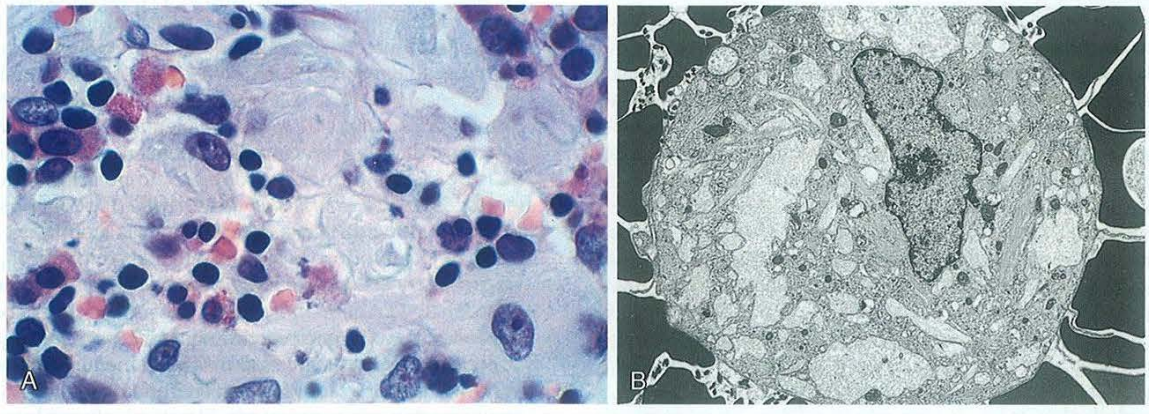


Figura 7.11 Enfermedad de Gaucher con afectación de la médula ósea. (A) Células de Gaucher con abundante citoplasma «arrugado» cargado de lípidos. (B) Microfotografía electrónica de las células de Gaucher con lisosomas distendidos y alargados. *(Por cortesía del Dr. Matthew Fries, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

díaca son causas importantes de muerte. En la mayoría de los casos, el cuadro se asocia a facies tosca, turbidez de la córnea, rigidez articular y retraso mental. La excreción en orina de los mucopolisacáridos acumulados a menudo está aumentada. La herencia de todos esos trastornos, excepto uno, es autosómica recesiva. La excepción, el síndrome de Hunter, es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. De las siete variantes que se reconocen, solo describiremos brevemente dos síndromes bien definidos.

- *La MPS de tipo I, también conocida como síndrome de Hurler, se debe a la deficiencia de α-L-iduronidasa.* En este síndrome, los niños afectados tienen una esperanza de vida de 6 a 10 años y la muerte a menudo se debe a complicaciones cardíacas. Se observa acumulación de sulfato de dermatano y de heparano en las células del sistema mononuclear fagocítico, en fibroblastos, y dentro del endotelio y de las células musculares lisas de la pared vascular. Las células afectadas están hinchadas y tienen un citoplasma claro, como resultado de la acumulación de material positivo para ácido peryódico de Schiff dentro de los lisosomas vacuolados e ingurgitados. Las inclusiones lisosómicas también se observan en las neuronas y provocan retraso mental.
- *La MPS de tipo II, o síndrome de Hunter, difiere del síndrome de Hurler en su modo de herencia (ligada al cromosoma X), con ausencia de opacificación corneal y, a menudo, con una evolución clínica más leve.* Como en el de Hurler, los mucopolisacáridos acumulados en el síndrome de Hunter son los sulfatos de heparano y de dermatano, pero como consecuencia de una deficiencia en la L-iduronato sulfatasa. A pesar de la diferencia en la deficiencia enzimática, se observa la acumulación de sustratos idénticos, puesto que la degradación de los sulfatos de heparano y dermatano requiere tanto la α-L-iduronidasa como la sulfatasa; si cualquiera de las dos falta, la degradación adicional queda bloqueada. El diagnóstico se establece midiendo las concentraciones de la enzima en los leucocitos. El diagnóstico mediante ADN no se suele emplear por el gran número de mutaciones alélicas.

RESUMEN

TESAURISMOSIS LISOSÓMICAS

- La enfermedad de Tay-Sachs está causada por la incapacidad de metabolizar los gangliósidos GM2 por la falta de la subunidad β de la hexosaminidasa lisosómica. Los gangliósidos GM2 se acumulan en el SNC y causan retraso mental grave, ceguera, debilidad motora y muerte hacia la edad de 2-3 años.
- La enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B está causada por una deficiencia de esfingomielinasa. En la variante de tipo A, más grave, la acumulación de esfingomielina en el sistema nervioso conlleva un daño neuronal. La esfingomielina también se almacena en los fagocitos del hígado, del bazo, de la médula ósea y de los ganglios linfáticos, lo que produce el aumento de su tamaño. En el tipo B, no aparece daño neuronal.
- La enfermedad de Niemann-Pick de tipo C está causada por un defecto en el transporte de colesterol y por la consiguiente acumulación de colesterol y gangliósidos en el sistema nervioso. Los niños afectados presentan ataxia, disartria y regresión psicomotora.
- La enfermedad de Gaucher se produce por la falta de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa y por la acumulación de glucocerebrósido en las células mononucleares fagocíticas. En la variante más común, la de tipo 1, los fagocitos afectados están agrandados (células de Gaucher) y se acumulan en el hígado, el bazo y la médula ósea, lo que provoca hepatoesplenomegalia y erosión ósea. Los tipos 2 y 3 tienen una afectación neuronal variable.
- Las MPS se producen por la acumulación de mucopolisacáridos en muchos tejidos, incluidos el hígado, el bazo, el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, la córnea y las articulaciones. En todas las formas de la enfermedad, los pacientes afectados tienen rasgos faciales toscos. En el síndrome de Hurler hay opacificación corneal, y depósitos valvulares y en las arterias coronarias, y la muerte se produce en la infancia. El síndrome de Hunter tiene una evolución más leve.

Tesaurismosis del glucógeno (glucogenosis)

La deficiencia heredada de cualquiera de las enzimas implicadas en la síntesis o degradación del glucógeno puede producir una acumulación excesiva de este o de alguna forma anómala del mismo en diversos tejidos. El tipo de glucógeno almacenado, su localización intracelular y la distribución tisular de las células afectadas varían en función de la deficiencia enzimática específica. Independientemente del tejido o de las células afectados, el glucógeno suele almacenarse dentro del citoplasma o, a veces, en el interior de los núcleos. Una variante, la enfermedad de Pompe, es una forma de tesaurismosis lisosómica, puesto que la enzima deficiente se localiza en los lisosomas. La mayoría de las glucogenosis son heredadas como enfermedades autosómicas recesivas, como es habitual en los síndromes por «deficiencia enzimática».

Se han descrito aproximadamente una docena de formas de glucogenosis en función de las deficiencias enzimáticas específicas. Según la fisiopatología, se pueden agrupar en tres categorías (tabla 7.4):

- *Tipo hepático.* El hígado contiene diversas enzimas que sintetizan glucógeno para su depósito y que también lo degradan en glucosa libre. De ahí que una deficiencia de las enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo del glucógeno se asocie a dos efectos clínicos principales: aumento de tamaño del hígado por depósito de glucógeno e hipoglucemia debida a la insuficiencia de producción de glucosa (fig. 7.12). La *enfermedad de von Gierke* (glucogenosis de tipo I), producida por la carencia de glucosa-6-fosfatasa, es el ejemplo más importante de la forma hepática de glucogenosis (v. tabla 7.4).
- *Tipo miopático.* En el músculo estriado, el glucógeno es una fuente importante de energía. No es sorprendente que la mayoría de las formas de tesaurismosis del glucógeno afecten a los músculos. Cuando las enzimas implicadas en la glucólisis son deficientes, se producen el depósito de glucógeno en los músculos y una debilidad muscular asociada, como consecuencia de una alteración en la producción de energía. Típicamente, las formas miopáticas de las tesaurismosis del glucógeno se caracterizan por dolores musculares después del ejercicio, mioglobinuria e incapacidad de elevación de las concentraciones sanguíneas de lactato inducidas por ejercicio por el bloqueo de la glucólisis. La *enfermedad de McArdle* (glucogenosis de tipo V), producida por la deficiencia de la fosforilasa muscular, es el prototipo de las glucogenosis miopáticas.
- La glucogenosis de tipo II *(enfermedad de Pompe)* se debe a una deficiencia de maltasa ácida lisosómica y se asocia al depósito de glucógeno prácticamente en todos los órganos, aunque la cardiomegalia es el más prominente de ellos. Los pacientes más afectados fallecen en 2 años tras el inicio de la insuficiencia cardiorrespiratoria. El tratamiento con la enzima que falta (glucosidasa) puede revertir el daño del músculo cardíaco e incrementa modestamente la esperanza de vida.

booksmedicos.org

Tabla 7.4 Principales subgrupos de glucogenosis

Categoría clínico-patológica	Tipo específico	Deficiencia enzimática	Cambios morfológicos	Características clínicas
Tipo hepático	Hepatorrenal (enfermedad de von Gierke de tipo I)	Glucosa-6-fosfatasa	Hepatomegalia: acumulaciones intracitoplásmicas de glucógeno y pequeñas cantidades de lípidos; glucógeno intranuclear Nefromegalia: acumulaciones intracitoplásmicas de glucógeno en las células epiteliales tubulares corticales	En pacientes no tratados, falta de apetito, retraso del crecimiento, hepatomegalia y nefromegalia Hipoglucemia debida al fallo de movilización de la glucosa, a menudo llega a producir convulsiones Hiperlipidemia e hiperuricemia por alteración del metabolismo de la glucosa; muchos pacientes desarrollan gota y xantomas cutáneos Tendencia a presentar hemorragias por disfunción plaquetaria Con tratamiento (proporcionando una fuente continua de glucosa); la mayoría de los pacientes sobreviven y desarrollan complicaciones tardías (p. ej., adenomas hepáticos)
Tipo miopático	Enfermedad de McArdle (tipo V)	Fosforilasa muscular	Solo músculo esquelético: acumulaciones de glucógeno predominantemente en localización por debajo del sarcolema	Agujetas dolorosas asociadas al ejercicio extenuante La mioglobinuria ocurre en el 50% de los casos Inicio en adultos (> 20 años) El ejercicio muscular no consigue elevar la concentración de lactato en sangre venosa Compatible con una longevidad normal
Varios tipos	Glucogenosis generalizada (enfermedad de Pompe de tipo II)	Glucosidasa lisosómica (maltasa ácida)	Hepatomegalia leve: balonamiento de los lisosomas con glucógeno creando un patrón citoplásmico en encaje Cardiomegalia: el glucógeno está dentro del sarcoplasma, así como unido a la membrana Músculo esquelético: similar al corazón (v. arriba, en cardiomegalia)	Cardiomegalia masiva, hipotonía muscular e insuficiencia cardiorrespiratoria a los 2 años La forma más leve del adulto en la que solo está afectado el músculo esquelético se presenta con miopatía crónica

RESUMEN

TESAURISMOSIS DEL GLUCÓGENO

- La deficiencia heredada de enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno puede conllevar un depósito del glucógeno normal o de sus formas anómalas, predominantemente en el hígado o en los músculos, o en todos los tejidos.
- En la forma hepática (enfermedad de von Gierke), el depósito de glucógeno se produce en los hepatocitos, debido a la falta de la glucosa-6-fosfatasa hepática.
- Existen diversas formas miopáticas (p. ej., enfermedad de McArdle) en las que la falta de fosforilasa muscular provoca el depósito en los músculos esqueléticos y las agujetas después del ejercicio.
- En la enfermedad de Pompe, falta la maltasa ácida lisosómica y todos los órganos están afectados, pero el daño cardíaco es el predominante.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas que regulan el crecimiento celular

Como se detalló en el capítulo 6, dos clases de genes, los protooncogenes y los genes supresores tumorales, regulan el crecimiento de células normales. Las mutaciones que afectan a estos genes, en su mayor parte en las células somáticas, están implicadas en la patogenia de los tumores. Sin embargo, en aproximadamente el 5-10% de todos los cánceres, las mutaciones que afectan a ciertos genes supresores tumorales están presentes en todas las células del organismo, incluidas las células germinales, y, de esta manera, pueden transmitirse a los descendientes. Estos genes mutados predisponen a estos a padecer tumores hereditarios, un tema abordado con mayor detalle en el capítulo 6. A continuación en este capítulo se analizan algunos ejemplos destacados de neoplasias familiares que afectan a niños.

TRASTORNOS MULTIGÉNICOS COMPLEJOS

Los trastornos multigénicos complejos –denominados también «trastornos multifactoriales o poligénicos»– se deben a las interacciones entre variantes genéticas y factores ambientales. Una variante genética que se presenta al menos en el 1% de la población se denomina polimorfismo. De acuerdo con la hipótesis de enfermedad común-variante común, los trastornos multigénicos complejos se producen cuando existen muchos polimorfismos que se heredan simultáneamente, cada uno de ellos con un efecto modesto y una penetrancia baja. A partir de los estudios de trastornos complejos frecuentes, como la diabetes de tipo 1, se han deducido dos hechos importantes:

- Aunque los trastornos complejos son consecuencia de la herencia colectiva de muchos polimorfismos, el significado de los diferentes polimorfismos también es distinto. Por ejemplo, de los 20 o 30 genes implicados en la diabetes de tipo 1, 6 o 7 son los más importantes y algunos alelos HLA contribuyen en más del 50% al riesgo (v. capítulo 20).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

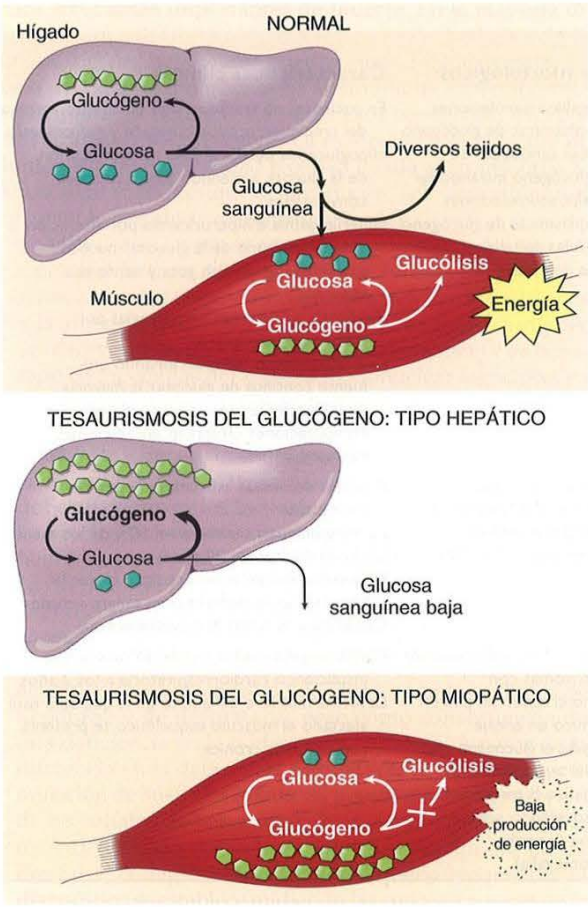


Figura 7.12 *(Arriba)* Esquema simplificado del metabolismo normal del glucógeno en el hígado y los músculos esqueléticos. *(Centro)* Efectos de una deficiencia heredada de enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo del glucógeno. *(Abajo)* Consecuencias de una deficiencia genética en las enzimas que metabolizan el glucógeno en los músculos esqueléticos.

- Algunos polimorfismos son comunes a varias enfermedades del mismo tipo, mientras que otros son específicos de la enfermedad. Esta observación se demuestra al estudiar las enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario (v. capítulo 5).
- Muchos de los polimorfismos asociados a la enfermedad se encuentran situados en regiones no codificantes, de forma que posiblemente afecten a la regulación epigenética de la expresión génica.

Hay varias características fenotípicas normales que están reguladas por una herencia multigénica, como el color del pelo, de los ojos o de la piel, la talla y la inteligencia. Esas características (también conocidas como locus del rasgo cualitativo [QTL]) muestran una variación continua dentro de cada grupo de población y entre los distintos grupos de población. Sin embargo, las influencias del entorno modifican significativamente la expresión fenotípica de los rasgos complejos. Por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo 2 presenta muchas de las características que definen un trastorno multigénico complejo. Es bien sabido que, clínicamente, las personas afectadas a menudo muestran manifestaciones clínicas de esta enfermedad cuando aumentan de peso. Por tanto, la obesidad, igual que otras influencias ambientales, desenmascara el rasgo genético diabético. Para asignar a una enfermedad este modo de herencia, hay que ser cautos. Tal atribución depende de muchos factores relacionados con la agrupación en familias y de la exclusión de los modos de transmisión mendelianos y cromosómicos. La amplitud de los niveles de intensidad de una enfermedad indica que se trata de un trastorno multigénico complejo, pero, como hemos señalado con antes, este fenómeno también se explica por la expresividad variable y por la reducción de la penetrancia de los genes mutantes aislados. Debido a estas cuestiones, en ocasiones resulta difícil diferenciar los trastornos mendelianos de los multifactoriales.

ENFERMEDADES CITOGENÉTICAS

Las anomalías cromosómicas se producen con mucha más frecuencia de lo que generalmente se aprecia. Se estima que en torno a 1 de cada 200 lactantes recién nacidos tiene alguna forma de anomalía cromosómica. El valor es mucho mayor en fetos que no llegan a término; el feto puede tener una anomalía cromosómica en el 50% de los abortos espontáneos producidos a lo largo del primer trimestre de la gestación. Los trastornos citogenéticos proceden de alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas y afectar a cromosomas autosómicos o sexuales.

Antes de embarcarnos en la descripción de las aberraciones cromosómicas, debería recordarse que la realización de un cariotipo es la herramienta básica del citogenetista. **El cariotipo es la representación fotográfica de una muestra de la metafase teñida en la que los cromosomas se muestran en orden decreciente de longitud.** Se han desarrollado varias técnicas para teñir los cromosomas. Con la ampliamente utilizada técnica de tinción de Giemsa (formación de bandas G), se puede ver que cada conjunto de cromosomas posee un patrón característico de bandas claras y oscuras alternantes de grosor variable (fig. 7.13). El empleo de técnicas de bandas permite identificar cada cromosoma, así como detectar y localizar las anomalías estructurales que son suficientemente grandes como para producir variaciones en el patrón de las bandas (descritas más adelante).

Anomalías numéricas

En el ser humano, el recuento normal de cromosomas es de 46 (es decir, 2n = 46). Cualquier múltiplo exacto del número haploide (n) se denomina *euploidía*. Los números cromosómicos, como 3n y 4n, se conocen como poliploidías. Por lo general, la poliploidía conlleva un aborto espontáneo. Cualquier número que no sea un múltiplo exacto de n se llama *aneuploidía*. La causa principal de aneuploidía es la falta de disyunción de la pareja homóloga de cromosomas durante la primera división meiótica y la falta de separación de las cromátidas hermanas durante la segunda división meiótica. Esto último también puede ocurrir durante la división celular somática e implica la producción de dos células aneuploides. La falta de emparejamiento de cromosomas homólogos, seguida de una distribución aleatoria (retraso de la anafase) también puede conllevar una aneuploidía. Cuando no hay disyunción en el momento de la meiosis, los gametos formados tienen o bien un cromosoma adicional (n + 1) o bien carecen de un cromosoma (n – 1). La fecundación de tales gametos por gametos normales produciría dos tipos de cigotos: trisómicos, con un cromosoma adicional (2n + 1) o monosómicos (2n – 1). La monosomía que afecta un autosoma es incompatible con la vida, mientras que las trisomías de ciertos auto-

booksmedicos.org

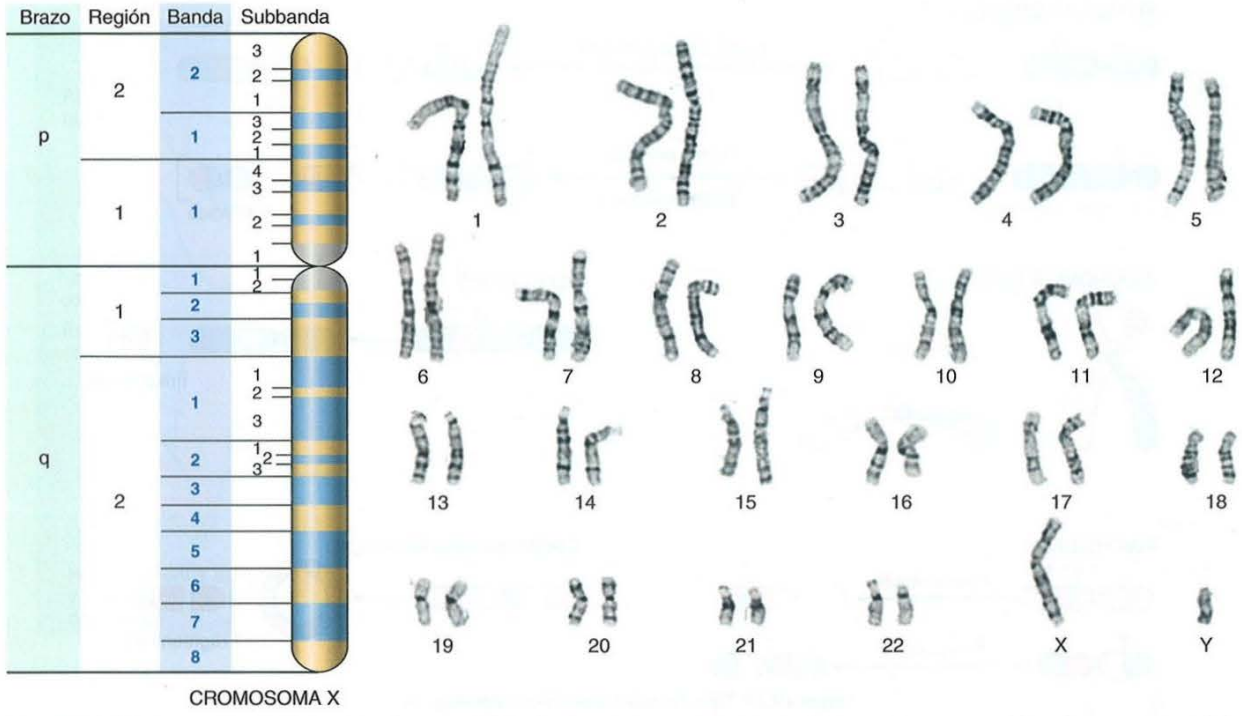


Figura 7.13 Cariotipo con bandas G de un hombre normal (46,XY). También se muestra el patrón de bandas del cromosoma X, con la nomenclatura de los brazos, de las regiones, las bandas y las subbandas. *(Cariotipo, por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

somas y la monosomía que afecta a los cromosomas sexuales son compatibles con la vida. Estas, como veremos, se asocian a grados variables de anomalías fenotípicas. El *mosaicismo* es el término utilizado para describir la presencia de dos o más poblaciones de células con diferentes complementos de los cromosomas en un mismo individuo. En el contexto del número de cromosomas, la falta de disyunción mitótica poscigótica produciría un trisómico y una célula hija monosómica; los descendientes de estas células producirían así un mosaico. Como se describe más adelante, el mosaicismo que afecta a los cromosomas sexuales es frecuente, mientras que el autosómico no lo es.

Anomalías estructurales

Los cambios estructurales en los cromosomas suelen producirse por la rotura cromosómica seguida de la pérdida o del reordenamiento del material. Habitualmente, tales cambios se designan utilizando una abreviatura citogenética en la que p (del francés *petit*, «pequeño») denota el brazo corto de un cromosoma, y q, el brazo largo. Cada brazo se divide, a su vez, en regiones numeradas (1, 2, 3, etc.) desde el centrómero hacia fuera, y dentro de cada región las bandas quedan ordenadas numéricamente (v. fig. 7.13). Por tanto, 2q34 indica el cromosoma 2, el brazo largo, la región 3, la banda 4. Los patrones de reordenamiento cromosómico tras la rotura (fig. 7.14) son como sigue:

- La *translocación* implica la transferencia de una parte de un cromosoma a otro. Por lo general, el proceso es recíproco (es decir, se intercambian fragmentos entre dos cromosomas). En la abreviatura genética, las translocaciones se indican por una t, seguida de los cromosomas implicados por orden numérico –por ejemplo, 46,XX,t(2;5)(q31;p14). Esto indicaría una translocación recíproca que afecta al brazo largo (q) del cromosoma 2 en la región 3, banda 1, y al brazo corto del cromosoma 5, en la región 1, banda 4–. Cuando se intercambian los fragmentos rotos completos, la *translocación recíproca equilibrada* (v. fig. 7.14) no es dañina para el portador, que tiene un número normal de cromosomas y el material genético al completo. Sin embargo, durante la gametogenia, se forman gametos anómalos (desequilibrados), que dan origen a cigotos anómalos. Un patrón especial de translocación que afecta a dos cromosomas acrocéntricos se denomina *translocación de tipo fusión céntrica*, o *robertsoniana*. Típicamente, las roturas se producen cerca del centrómero y afectan a los brazos cortos de ambos cromosomas. La transferencia de los segmentos da lugar a un cromosoma muy grande y a uno extremadamente pequeño (v. fig. 7.14). Los fragmentos cortos se pierden y el portador tiene 45 cromosomas. Puesto que los brazos cortos de todos los cromosomas acrocéntricos portan genes muy redundantes (p. ej., genes del ARN ribosómico), esta pérdida es compatible con la vida. Sin embargo, durante la gametogenia surgen dificultades y se forman gametos desequilibrados que podrían dar lugar a una descendencia anómala.
- Los *isocromosomas* se producen por la división horizontal más que vertical de los centrómeros. Uno de los dos brazos del cromosoma se pierde y el otro queda duplicado, lo que da lugar a un cromosoma con tan solo dos brazos cortos o dos largos. El isocromosoma más frecuente presente en nacidos vivos implica el brazo largo del cromosoma X y se designa i(Xq). Cuando la fecundación se produce por un gameto que contiene un cromosoma X normal, hay una monosomía para los genes del Xp y una trisomía para los del Xq.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

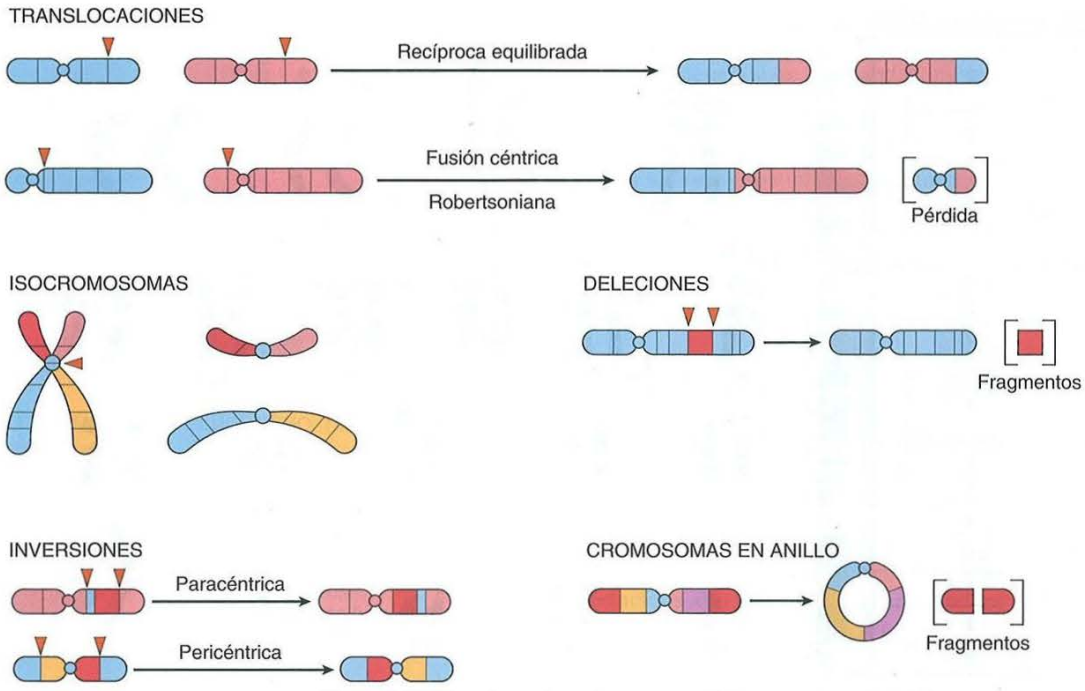


Figura 7.14 Tipos de reordenamientos cromosómicos.

- La *deleción* implica la pérdida de una porción de un cromosoma. Una única rotura puede eliminar un segmento terminal. Dos roturas intersticiales, con unión de los segmentos proximal y distal, pueden provocar la pérdida de un segmento interno. El fragmento aislado, que carece de centrómero, casi nunca sobrevive y, por tanto, se pierden muchos genes.
- Las *inversiones* ocurren cuando hay dos roturas intersticiales en un cromosoma y el segmento se vuelve a unir después de un giro completo.
- Un *cromosoma en anillo* es una variante de una deleción. Tras la pérdida de segmentos de cada extremo del cromosoma, los brazos se unen para formar un anillo.

Características generales de las enfermedades cromosómicas

- Los trastornos cromosómicos pueden estar asociados a ausencia (deleción, monosomía), exceso (trisomía) o reordenamientos anómalos (translocaciones) de los cromosomas.
- Por lo general, la pérdida de material cromosómico produce defectos más graves que su ganancia.
- El exceso de material cromosómico puede derivar de un cromosoma completo (como en la trisomía) o de parte de un cromosoma (como en la translocación robertsoniana).
- Los desequilibrios de los cromosomas sexuales (exceso o pérdida) se toleran mucho mejor que otros similares en cromosomas autosómicos.
- Los trastornos de los cromosomas sexuales a menudo producen anomalías sutiles, a veces no detectadas en el momento del nacimiento. La infertilidad, una manifestación frecuente, no puede diagnosticarse hasta la adolescencia.
- En la mayoría de los casos, los trastornos cromosómicos se producen por cambios *de novo* (es decir, los progenitores son normales y el riesgo de reaparición en los descendientes es bajo). La forma de translocación en el síndrome de Down (descrito más adelante) muestra una excepción infrecuente, pero importante, de este principio.

A continuación se muestran algunos ejemplos específicos de enfermedades que implican cambios en el cariotipo.

Enfermedades citogenéticas que afectan a los autosomas

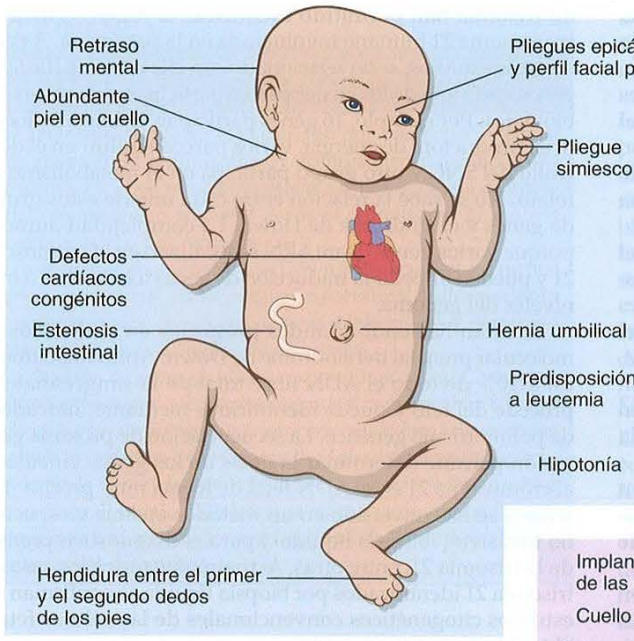
Tres trisomías autosómicas (21, 18 y 13) y un síndrome de deleción (el síndrome del maullido de gato, *cri du chat*), que es el resultado de la deleción parcial del brazo corto del cromosoma 5, fueron las primeras anomalías cromosómicas identificadas. Más recientemente, se han descrito diversas trisomías adicionales y síndromes de deleción (como las que afectan al 22q). La mayoría de estos trastornos son bastante infrecuentes, pero sus características clínicas podrían permitir reconocerlos fácilmente (fig. 7.15).

Tan solo la trisomía 21 y las deleciones 22q11.2 ocurren con la suficiente frecuencia como para que esté justificado considerarlos a continuación.

Trisomía 21 (síndrome de Down)

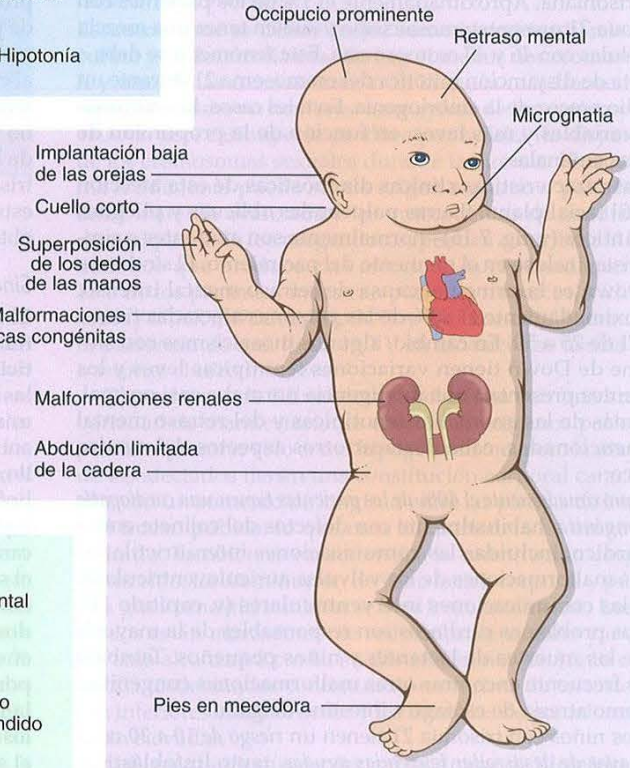
El síndrome de Down, caracterizado por una copia adicional de los genes del cromosoma 21, es la enfermedad cromosómica más frecuente. Cerca del 95% de los individuos afectados tienen trisomía 21, de forma que su recuento cromosómico es 47. Como se ha mencionado antes, la causa más frecuente de trisomía y, por tanto, de síndrome Down es la falta de disyunción meiótica. Los progenitores de estos niños son normales en todos los aspectos. La edad materna tiene una fuerte influencia sobre la incidencia de síndrome de Down. Su incidencia es de 1 caso por cada 1.550 nacidos vivos de mujeres menores de 20 años, pero de 1 de cada 25 nacidos

booksmedicos.org



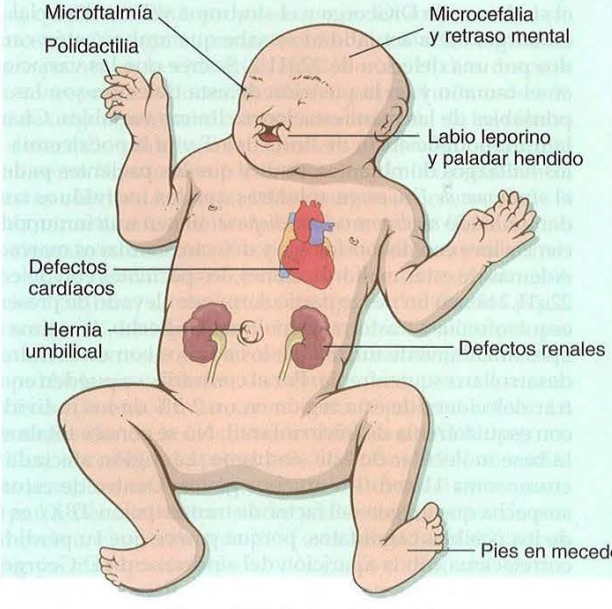
TRISOMÍA 21: SÍNDROME DE DOWN

Incidencia: 1 de cada 700 nacimientos
Cariotiposa:
Tipo trisomía 21: 47,XX, +21
Tipo translocación: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +21



TRISOMÍA 18: SÍNDROME DE EDWARDS

Incidencia: 1 de cada 8.000 nacimientos
Cariotipos:
Tipo trisomía 18: 47,XX, +18
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +18



TRISOMÍA 13: SÍNDROME DE PATAU

Incidencia: 1 de cada 15.000 nacimientos
Cariotipos:
Tipo trisomía 13: 47,XX, +13
Tipo translocación: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +13

Figura 7.15 Características clínicas y cariotipos de los tres tipos más frecuentes de trisomías autosómicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vivos de madres mayores de 45 años. La correlación con la edad materna sugiere que, en la mayoría de los casos, la falta de disyunción meiótica del cromosoma 21 ocurre en el óvulo. De hecho, en el 95% de los casos el cromosoma adicional es de origen materno. No se comprende totalmente la razón del aumento de susceptibilidad del óvulo a la falta de disyunción con el aumento de la edad. No se ha encontrado un efecto de la edad paterna en aquellos casos en los que el cromosoma adicional deriva del padre.

En cerca del 4% de todos los pacientes con trisomía 21, el material cromosómico adicional está presente como una translocación del brazo largo del cromosoma 21 al 22 o al 14. Tales casos son, habitualmente (pero no siempre), familiares, y el cromosoma translocado se hereda de uno de los progenitores, que con mayor frecuencia es portador de una translocación robertsoniana. Aproximadamente el 1% de los pacientes con trisomía 21 presentan mosaicismo y suelen tener una mezcla de células con 46 y 47 cromosomas. Este fenómeno se debe a la falta de disyunción mitótica del cromosoma 21 durante un estadio precoz de la embriogenia. En tales casos, los síntomas son variables y más leves, en función de la proporción de células anómalas.

Las características clínicas diagnósticas de esta afección –perfil facial plano, fisuras palpebrales oblicuas y pliegues epicánticos (v. fig. 7.15)– normalmente son evidentes a simple vista, incluso en el momento del nacimiento. El síndrome de Down es la principal causa de retraso mental intenso. Aproximadamente el 80% de las personas afectadas tienen un CI de 25 a 50. En cambio, algunos mosaicismos con síndrome de Down tienen variaciones fenotípicas leves y los pacientes presentan una inteligencia normal o casi normal. Además de las anomalías fenotípicas y del retraso mental ya mencionadas, cabe destacar otros aspectos del cuadro clínico:

- *Aproximadamente el 40% de los pacientes tienen una cardiopatía congénita,* habitualmente con defectos del cojinete endocárdico, incluidas las comunicaciones interauriculares, las malformaciones de las válvulas auriculoventriculares y las comunicaciones interventriculares (v. capítulo 11). Los problemas cardíacos son responsables de la mayoría de las muertes de lactantes y niños pequeños. También es frecuente encontrar otras malformaciones congénitas, como atresia de esófago e intestino delgado.
- Los niños con trisomía 21 tienen un *riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar leucemias agudas,* tanto linfoblásticas como mieloides agudas (v. capítulo 12).
- Prácticamente todos los pacientes con trisomía 21 mayores de 40 años desarrollan *alteraciones neurológicas* características de la enfermedad de Alzheimer, un trastorno degenerativo del cerebro (v. capítulo 23).
- Los pacientes con síndrome de Down presentan *respuestas inmunitarias anómalas* que predisponen a la aparición de infecciones graves, en particular de los pulmones, y a problemas autoinmunitarios de la glándula tiroides (v. capítulo 20). Aunque se han descrito varias anomalías que afectan principalmente a la función de los linfocitos T, aún no se conoce la causa de estas alteraciones inmunitarias.

A pesar de todos esos problemas, la mejoría de la asistencia sanitaria ha aumentado la longevidad de las personas con trisomía 21. Actualmente, su mediana de edad en el momento de la muerte es de 60 años (cuando en 1983 era de 25 años). Aunque el cariotipo del síndrome de Down se conoce desde hace décadas, la base molecular de esta enfermedad sigue siendo un misterio. Los estudios realizados en personas con una trisomía parcial del cromosoma 21 y modelos murinos de trisomía han permitido identificar la región crítica del cromosoma 21 humano involucrada en la patogenia. A partir de estos estudios, se ha relacionado con ella a varios *cluster* de genes, cada uno de los cuales parece participar en la misma vía biológica. Por ejemplo, 16 genes participan en la vía mitocondrial productora de energía, varios parecen influir en el desarrollo del SNC y otro grupo participa en el metabolismo del folato. No se sabe la relación entre cada uno de estos grupos de genes y el síndrome de Down. La complejidad aumenta porque varios genes de miARN se localizan en el cromosoma 21 y pueden impedir la traducción de genes localizados a otros niveles del genoma.

Se están haciendo grandes progresos en el diagnóstico molecular prenatal del síndrome de Down. Aproximadamente un 5-10% de todo el ADN libre total de la sangre materna procede del feto y puede identificarse mediante marcadores de polimorfismo genético. La secuenciación de próxima generación permite determinar la dosis de los genes vinculados al cromosoma 21 en el ADN fetal de forma muy precisa. Esta técnica se ha convertido en un método sensible y específico no invasivo («biopsia líquida») para el diagnóstico prenatal de la trisomía 21, entre otras. Actualmente todos los casos de trisomía 21 identificados por biopsia líquida se confirman con estudios citogenéticos convencionales de las células fetales obtenidas por amniocentesis.

Síndrome de deleción 22q11.2

El síndrome de deleción 22q11.2 comprende el espectro de trastornos derivados de una pequeña eliminación intersticial de la banda 11 del brazo largo del cromosoma 22. Entre las características clínicas de este síndrome se encuentran una cardiopatía congénita que afecta a los tractos de salida, anomalías del paladar, dimorfismo facial, retraso del desarrollo, hipoplasia tímica con alteración de la inmunidad de los linfocitos T (v. capítulo 5) e hipoplasia paratiroidea que causa hipocalcemia (v. capítulo 20). Previamente, se pensó que estas características clínicas representaban dos trastornos distintos: el síndrome de DiGeorge y el síndrome velocardiofacial. Sin embargo, en la actualidad se sabe que ambos están causados por una deleción de 22q11.2. Se cree que las variaciones en el tamaño y en la posición de esta deleción son las responsables de las manifestaciones clínicas variables. Cuando la inmunodeficiencia de linfocitos T y la hipocalcemia son los hallazgos dominantes, se dice que los pacientes padecen el *síndrome de DiGeorge,* mientras que los individuos con el denominado *síndrome velocardiofacial* tienen una inmunodeficiencia leve con dismorfología y defectos cardíacos marcados. Además de estas malformaciones, los pacientes con deleción 22q11.2 tienen un riesgo particularmente elevado de presentar esquizofrenia y trastornos bipolares. De hecho, se estima que aproximadamente un 25% de los adultos con este síndrome desarrollan esquizofrenia. Por el contrario, se pueden encontrar deleciones de esta región en un 2-3% de los individuos con esquizofrenia de inicio infantil. No se conoce totalmente la base molecular de este síndrome. La región afectada del cromosoma 11 codifica muchos genes. Dentro de estos, se sospecha que un gen del factor de transcripción *TBX1* es uno de los posibles candidatos, porque parece que su pérdida se correlaciona con la aparición del síndrome de DiGeorge. Es evidente que otros genes que todavía se tienen que identificar contribuyen también a los trastornos conductuales y psiquiátricos.

El diagnóstico de esta afección puede sospecharse en función de la clínica, pero solo puede establecerse mediante la detección de la eliminación normalmente mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (v. fig. 7.38B).

booksmedicos.org

RESUMEN

ENFERMEDADES CITOGENÉTICAS QUE AFECTAN A LOS AUTOSOMAS

- El síndrome de Down está causado por una copia adicional de genes en el cromosoma 21, habitualmente debido a una trisomía 21, y con menos frecuencia a la translocación de material cromosómico adicional desde el cromosoma 21 a otros cromosomas o por mosaicismo.
- Los pacientes con síndrome de Down presentan retraso mental grave, perfil facial plano, pliegues epicánticos, malformaciones cardíacas, mayor riesgo de leucemia e infecciones y desarrollo prematuro de enfermedad de Alzheimer.
- La deleción de genes en el locus cromosómico 22q11.2 da lugar a malformaciones que afectan a la cara, al corazón, al timo y a las glándulas paratiroideas. Los trastornos resultantes se reconocen como: 1) síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica con disminución de la inmunidad de linfocitos T e hipoplasia paratiroidea con hipocalcemia), o 2) síndrome velocardiofacial (cardiopatía congénita que afecta a los tractos de salida, dimorfismo facial y retraso del desarrollo).

Enfermedades citogenéticas que afectan a los cromosomas sexuales

Una serie de cariotipos anómalos que implican los cromosomas sexuales, de 45,X a 49,XXXXY, son compatibles con la vida. De hecho, se ha identificado a hombres fenotípicamente normales con dos o incluso tres cromosomas Y. Tales desviaciones cariotípicas extremas no se encuentran en los autosomas. En gran parte, esto se relaciona con dos factores: 1) lionización de los cromosomas X, y 2) la poca cantidad de información genética transportada por el cromosoma Y. La consideración de lionización debe comenzar con Mary Lyon, quien, en 1962, propuso que en las mujeres solo un cromosoma X es genéticamente activo. La inactivación de X ocurre pronto en la vida fetal, alrededor de 16 días después de la concepción. De forma aleatoria inactiva el cromosoma X, bien de origen paterno o materno, en cada una de las células del desarrollo embrionario. Una vez inactivado, el propio cromosoma X permanece inactivo en toda la descendencia de estas células. Además, todos menos un cromosoma X quedan inactivados, de forma que una mujer 48,XXXX tan solo tiene un cromosoma X activo. Este fenómeno explica por qué mujeres normales no tienen el doble (en comparación con los hombres) de atributos fenotípicos codificados por el cromosoma X. La hipótesis de Lyon también explica por qué las mujeres normales son, en realidad, mosaicos que contienen dos poblaciones celulares: una con un cromosoma materno X activo y la otra con un cromosoma X paterno activo. La base molecular de la inactivación del X es un ARN largo no codificante codificado por el gen *XIST*. Este ARN no codificante se retiene en el núcleo, donde «recubre» al cromosoma X a partir del cual se transcribe y silencia los genes de este cromosoma. El otro alelo de *XIST* está apagado en el X activo, lo que permite que se expresen los genes codificados en uno de los cromosomas X.

Si bien es precisa en sus fundamentos, la hipótesis de Lyon ha sufrido algunas modificaciones. En particular, se ha revisado la suposición inicial de que todos los genes del cromosoma X inactivos están «apagados», ya que aproximadamente el 21% de los genes Xp, y un pequeño número (3%) de los Xq, se escapan a la inactivación del cromosoma X. Esta observación tiene implicaciones en lo que respecta a los trastornos monosómicos del cromosoma X, o síndrome de Turner, como veremos más adelante.

La presencia de cromosomas Y adicionales se tolera con facilidad, ya que la única información conocida que transportan parece estar relacionada con la diferenciación a sexo masculino. Cabe destacar que, sea cual sea el número de cromosomas X, la presencia de un cromosoma Y dicta invariablemente el fenotipo masculino. El gen de la diferenciación a hombre (*SRY*, región determinante del sexo en el cromosoma Y) se localiza en el brazo corto de este cromosoma.

A continuación, se revisan brevemente dos trastornos, los síndromes de Klinefelter y de Turner, que son consecuencia de aberraciones de los cromosomas sexuales.

Síndrome de Klinefelter

Este síndrome se define mejor como hipogonadismo masculino y se desarrolla cuando hay al menos dos cromosomas X y uno o más cromosomas Y. Es la causa más frecuente de hipogonadismo en hombres. La mayoría de los pacientes son 47,XXY. Este cariotipo se produce por la falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la meiosis. El cromosoma X adicional puede ser de origen materno o paterno. La edad materna avanzada y los antecedentes de irradiación, de cualquiera de los progenitores, pueden contribuir al error meiótico que produce esta afección. Aproximadamente el 15% de los pacientes muestran patrones mosaicos, incluidos 46,XY/47,XXY, 47,XXY/48,XXXY y variantes. Habitualmente, la presencia de una línea 46,XY en mosaicos se asocia a un trastorno clínico más leve.

El síndrome de Klinefelter se relaciona con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. En algunos pacientes, puede expresarse solo como hipogonadismo, pero la mayoría de los afectados tienen una constitución corporal característica, con un aumento de longitud entre las plantas de los pies y el hueso púbico, lo que crea la apariencia de un cuerpo estirado. También es característica la constitución corporal eunucoide. La disminución de vello facial, corporal y púbico, y la ginecomastia también se ven frecuentemente. Los testículos están marcadamente reducidos de tamaño y a veces tan solo alcanzan 2 cm en su dimensión mayor. Junto con la atrofia testicular, las concentraciones séricas de testosterona son inferiores a las normales y las urinarias de gonadotropina están elevadas.

Solo rara vez los pacientes con síndrome de Klinefelter son fértiles, y los que lo son probablemente presenten mosaicismo con una proporción elevada de células 46,XY. La esterilidad se debe a la alteración de la espermatogenia, a veces hasta el grado de azoospermia completa. Histológicamente, hay hialinización de los túbulos, que aparecen como estructuras fantasma en los cortes de tejido. Por el contrario, las células de Leydig son prominentes, como resultado de la hiperplasia o de un aumento aparente relacionado con la pérdida de túbulos. Aunque el síndrome de Klinefelter puede asociarse a retraso mental, el grado de afectación intelectual suele ser leve y en algunos casos indetectable. La reducción de la inteligencia se correlaciona con el número de cromosomas X adicionales. Los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan enfermedades diversas asociadas, como cáncer de mama (20 veces más frecuente que en los hombres normales), tumores de células germinales extragonadales y trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner, caracterizado por un hipogonadismo primario en pacientes de fenotipo femenino, se produce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por una monosomía parcial o completa del brazo corto del cromosoma X. Con los métodos citogenéticos habituales, se observa la ausencia de todo el cromosoma X en el 57% de las pacientes, lo que produce un cariotipo 45,X. Estas mujeres son las más gravemente afectadas y, a menudo, el diagnóstico puede hacerse en el momento del nacimiento o en la infancia. *Entre los hallazgos clínicos típicos asociados a síndrome de Turner 45,X se encuentran* retraso del crecimiento, que determina una talla demasiado baja (por debajo del percentil 3); la formación de pliegues a modo de membranas en el cuello, originados por los canales linfáticos distendidos (en la lactancia) en los niños mayores; una línea de implantación del cuero cabelludo posterior baja; cúbito valgo (un aumento del ángulo normal de los brazos); tórax en escudo (corto y ancho) con pezones muy separados; paladar ojival; linfoedema de manos y pies, y varias malformaciones congénitas, como riñón en herradura, válvula aórtica bicúspide y coartación aórtica (fig. 7.16). *Las anomalías cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte durante la infancia.* En la adolescencia, las niñas afectadas no llegan a desarrollar las características sexuales secundarias normales; los genitales permanecen infantiles, el desarrollo mamario es mínimo y crece poco vello púbico. *La mayoría de las pacientes tienen amenorrea primaria, y la exploración morfológica revela transformación de los ovarios en bandas fibrosas de estroma desprovista de folículos.* El estado mental de estas mujeres es, por lo general, normal, pero se han notificado defectos sutiles en el procesamiento de la información visoespacial. Curiosamente, el hipotiroidismo causado por autoanticuerpos aparece especialmente en mujeres con el isocromosoma Xp. Hasta el 50% de ellas desarrollan hipotiroidismo clínico. En las pacientes adultas, la combinación de talla baja y amenorrea primaria debería hacer sospechar inmediatamente un síndrome de Turner. El diagnóstico se establece mediante la realización del cariotipo.

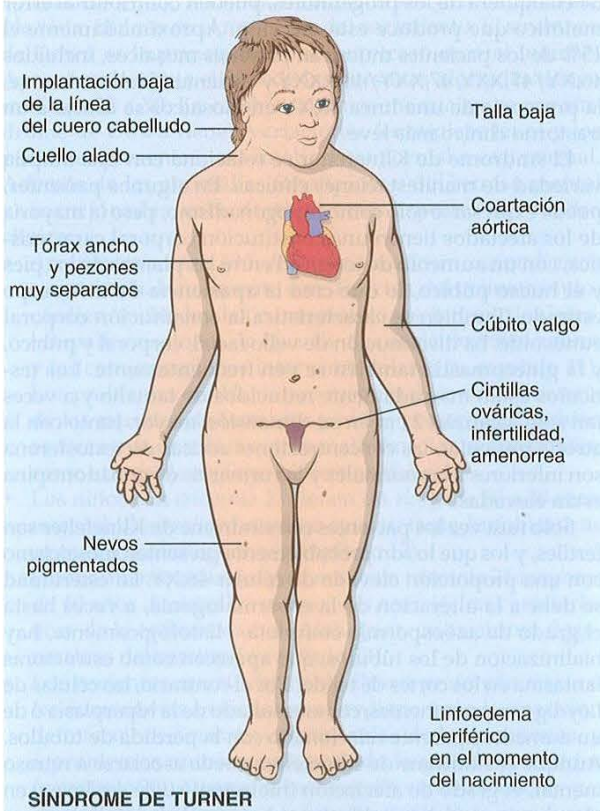


Figura 7.16 Características clínicas y cariotipos del síndrome de Turner.

Aproximadamente, el 43% de las pacientes con síndrome de Turner presentan mosaicismo (una de las líneas celulares es 45,X) o tienen anomalías estructurales del cromosoma X. El hallazgo más frecuente es la deleción del brazo corto, lo que produce la formación de un isocromosoma del brazo largo, 46,X,i(X)(q10). El efecto neto de las anomalías estructurales asociadas es la producción de una monosomía parcial del cromosoma X. También se producen combinaciones de deleciones y mosaicismo. Es importante apreciar la heterogeneidad cariotípica asociada al síndrome de Turner, puesto que es responsable de significativas variaciones en el fenotipo. Al contrario que las pacientes con monosomía X, aquellas con mosaicismo o con variantes de eliminación pueden tener una apariencia casi normal y presentar solamente amenorrea primaria.

La patogenia molecular del síndrome de Turner no se conoce con detalle, pero los estudios han comenzado a arrojar algo de luz. Como ya se ha comentado, ambos cromosomas X están activos durante la ovogenia y son esenciales para el desarrollo normal de los ovarios. Durante el desarrollo fetal normal, los ovarios contienen hasta 7 millones de ovocitos, que van desapareciendo gradualmente hasta que, en la menarquia, su número ha menguado hasta apenas 400.000 y en la menopausia quedan menos de 10.000. En el síndrome de Turner los ovarios del feto se desarrollan con normalidad al comienzo de la embriogenia, pero la ausencia del segundo cromosoma X hace que se acelere la pérdida de ovocitos, que se completa hacia los 2 años de edad. En este sentido, podría decirse que la «menopausia se produce antes que la menarquia» y los ovarios quedan reducidos a unos restos fibrosos atróficos que carecen de óvulos y de folículos *(cintillas ováricas)*. Como las pacientes con síndrome de Turner también presentan otras anomalías (no gonadales), se deduce que los genes necesarios para el crecimiento y el desarrollo normales de los tejidos somáticos también deben residir en el cromosoma X. Entre los genes implicados en el fenotipo de Turner se encuentra la secuencia homeótica del gen de talla baja *(SHOX)* en el cromosoma Xp22.33. Se trata de uno de los genes que se mantienen activos en ambos cromosomas X, un gen único, ya que dispone de un homólogo activo en el brazo corto del cromosoma Y. Por tanto, los hombres y las mujeres normales tienen dos copias activas de este gen. La pérdida de una copia de *SHOX* da lugar a talla baja; de hecho, se detectan deleciones de este gen en el 2-5% de niños normales con talla baja. Si bien la pérdida de una copia de *SHOX* puede justificar el defecto de crecimiento en el síndrome de Turner, no puede explicar otras características importantes del cuadro clínico, como las malformaciones cardíacas y las anomalías endocrinas. Evidentemente, muchos otros genes situados en el cromosoma X también deben estar implicados.

booksmedicos.org

RESUMEN

ENFERMEDADES CITOGENÉTICAS QUE AFECTAN A LOS CROMOSOMAS SEXUALES

- En las mujeres, un cromosoma X, ya sea de origen materno o paterno, queda aleatoriamente inactivado durante el desarrollo (hipótesis de Lyon).
- En el síndrome de Klinefelter hay dos o más cromosomas X con un cromosoma Y como resultado de la falta de disyunción de los cromosomas sexuales. Los pacientes presentan atrofia testicular, esterilidad, poco vello corporal, ginecomastia y constitución corporal eunucoide. Es la causa más frecuente de esterilidad masculina.
- En el síndrome de Turner existe una monosomía parcial o completa de los genes del brazo corto del cromosoma X, habitualmente debida a la ausencia de un cromosoma X (45,X) y con menos frecuencia por mosaicismo o por deleciones que afectan al brazo corto del cromosoma X. La talla baja, la membrana cervical, el cúbito valgo, las malformaciones cardiovasculares, la amenorrea, la falta de caracteres sexuales secundarios y las cintillas ováricas son hallazgos clínicos típicos.

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS CON PATRONES DE HERENCIA ATÍPICOS

Tres grupos de enfermedades derivadas de mutaciones que afectan a únicos genes no siguen las reglas de herencia mendeliana:

- Enfermedades causadas por mutaciones con repetición de tripletes.
- Enfermedades causadas por mutaciones en genes mitocondriales.
- Enfermedades causadas por alteraciones de la impronta genómica.

Mutaciones por repeticiones de tripletes

Síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil es el prototipo de las enfermedades en las que la mutación causante se produce en una secuencia de repetición larga de tres nucleótidos. Otros ejemplos de entidades asociadas a mutaciones con repeticiones de trinucleótidos son la enfermedad de Huntington y la distrofia miotónica. Hasta la fecha se conocen en torno a 40 trastornos causados por este tipo de mutación, todos ellos asociados a problemas neurodegenerativos. En cada uno de ellos, la amplificación de grupos específicos de tres nucleótidos dentro del gen altera su función. Algunas características exclusivas de las mutaciones con repeticiones de trinucleótidos, descritas más adelante, son las responsables del patrón atípico de herencia de las enfermedades asociadas.

El síndrome del cromosoma X frágil es consecuencia de una mutación del gen *FMR1*, localizado en el cromosoma Xq27.3 y es la segunda causa genética más frecuente de retraso mental, después del síndrome de Down, con una frecuencia de 1 de cada 1.550 hombres y 1 de cada 8.000 mujeres. El síndrome debe su nombre al aspecto del cromosoma X en el cariotipo cuando se utiliza el método de diagnóstico original. Típicamente, el cultivo de las células del paciente en un medio con deficiencia de folato muestra la discontinuidad de la tinción o el estrangulamiento del brazo largo del cromosoma X. Este método ha sido reemplazado en la actualidad por el análisis del tamaño de la repetición de tripletes en el ADN (v. más adelante). Los hombres afectados muestran un retraso mental de moderado a grave, aunque la magnitud de la alteración es muy variable. No es raro que algunos niños reciban un diagnóstico inicial de síntomas parecidos al autismo. El fenotipo físico típico consiste en facies alargada con mandíbula grande, orejas evertidas grandes y testículos grandes *(macrorquidia)*. Aunque se trata de anomalías características del síndrome del cromosoma X frágil, no siempre están presentes o pueden ser muy sutiles. La única anomalía física característica que se puede detectar en al menos el 90% de los hombres pospuberales con síndrome del cromosoma X frágil es la macrorquidia.

Igual que sucede en todas las enfermedades ligadas al cromosoma X, el síndrome del cromosoma X frágil afecta predominantemente a hombres, si bien el análisis de varias familias demuestra ciertos patrones de transmisión que no son los que se asocian a otros trastornos recesivos ligados al cromosoma X (fig. 7.17), como son:

- *Hombres portadores.* Aproximadamente un 20% de los hombres portadores de una mutación X frágil por el análisis del árbol genealógico no manifiestan los síntomas neurológicos o las características físicas típicos de este proceso durante la infancia. Como se comenta más adelante, estos hombres portadores (que se llaman «hombres transmisores») tienen una alteración molecular detectable en el locus FMR1, pero no presentan la mutación florida de los niños sintomáticos.
- *Mujeres afectadas.* Un 30-50% de las mujeres portadoras de la mutación X frágil en un cromosoma pueden presentar un leve trastorno cognitivo u otros trastornos de conducta. Aproximadamente un 20% presentan una incapacidad prematura para la reproducción (v. más adelante). La presencia de síntomas en mujeres portadoras, aunque leve, es rara al tratarse de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X.
- *Anticipación.* Este término se refiere al fenómeno por el cual el cuadro clínico del síndrome del cromosoma X frágil empeora en cada generación sucesiva, ya que la mutación va siendo cada vez más dañina conforme se transmite de un hombre a sus nietos y bisnietos.

Estos hallazgos inusuales se han relacionado con la naturaleza dinámica de la mutación. En la población normal, el número de repeticiones CGG en el gen *FMR1* es pequeño, con un promedio aproximado de 29, mientras que en los individuos afectados hay entre 200 y 4.000 repeticiones. Se cree que estas llamadas «mutaciones completas» se originan a través de un estadio intermedio de premutaciones caracterizadas por 52 a 200 repeticiones CGG. Los hombres y mujeres portadores tienen premutaciones. Durante la ovogenia (pero no en la espermatogenia), las premutaciones pueden convertirse en mutaciones completas por amplificación adicional de las repeticiones CGG, que, entonces, pueden transmitirse tanto a los hijos como a las hijas de la mujer portadora. Estas observaciones proporcionan una explicación de por qué algunos hombres portadores no están afectados (tienen premutaciones) y ciertas mujeres portadoras están afectadas (heredan las mutaciones completas).

Patogenia

Estamos empezando a conocer la base molecular del síndrome del cromosoma X frágil y su relación con el silenciamiento del producto del gen *FMR1*, la proteína del retraso mental familiar (FMRP). El gen *FMR1* normal contiene repeticiones CGG en su región 5′ no traducida. Cuando el número de repeticiones supera un número aproximado de 230 en el gen *FMR1*, el ADN de toda la región 5′ es objeto de una metilación anómala, que se extiende también proximalmente hasta incluir la región

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

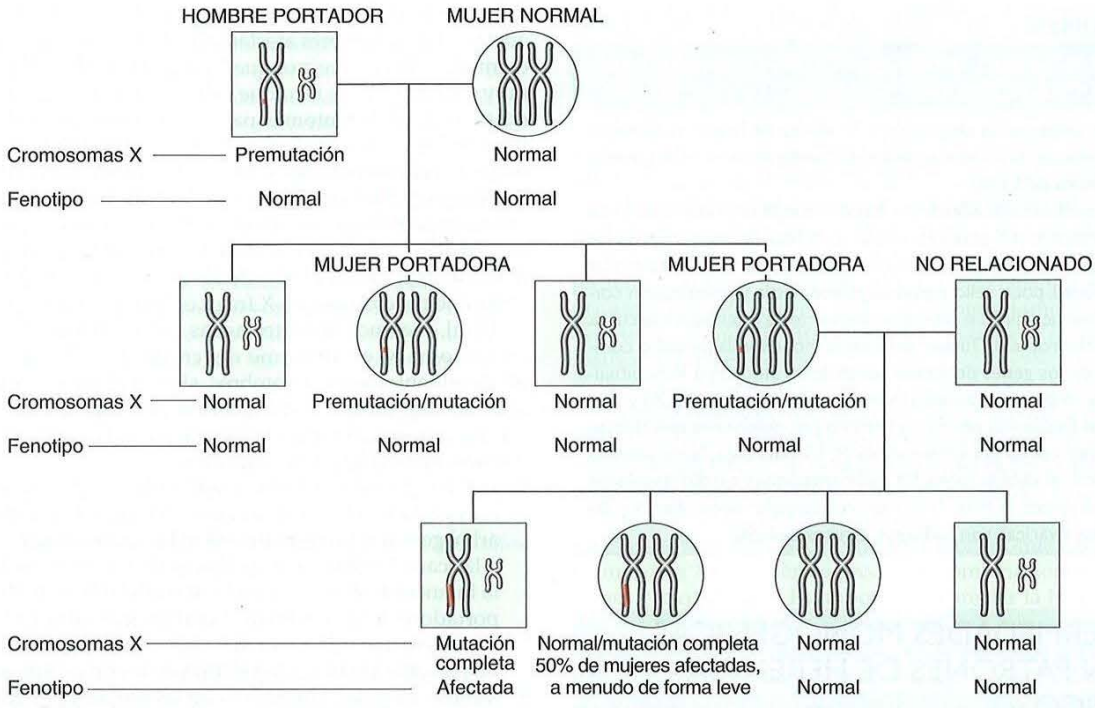


Figura 7.17 Árbol genealógico del cromosoma X frágil. Se muestran los cromosomas X e Y. Obsérvese que, en la primera generación, todos los hijos del sexo masculino son normales, y todas las mujeres, portadoras (portan una premutación). Durante la ovogenia en la mujer portadora, la premutación se expande hacia una mutación completa; de ahí que, en la siguiente generación, todos los hombres que heredan el cromosoma X con la mutación completa queden afectados. Sin embargo, solo el 50% de las mujeres que heredan la mutación completa quedan afectadas, y a menudo de forma leve. *(Basado en el esquema original, por cortesía de la Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

promotora del gen, con la consecuente supresión de la transcripción de *FMR1*. La ausencia resultante de FMRP parece ser la causa de los cambios fenotípicos. La proteína FMRP se expresa ampliamente en los tejidos normales, pero se encuentran concentraciones más altas en el cerebro y los testículos. Es una proteína de unión al ARN que se transporta desde el citoplasma hasta el núcleo, donde se une a ARNm específicos y los transporta hacia los axones y dendritas (fig. 7.18). Los complejos FMRP-ARNm juegan un importante papel en las sinapsis porque regulan la traducción de unos ARNm específicos implicados en el control de las funciones sinápticas. La ausencia de esta función de «lanzadera» finamente coordinada parece ser la base del síndrome del X frágil.

Temblor/ataxia asociada al cromosoma X frágil

Aunque inicialmente se asumía que eran inocuas, las premutaciones CGG en el gen *FMR1* pueden producir una enfermedad con un fenotipo distinto al síndrome del X frágil por un mecanismo distinto, que consiste en una «ganancia de función» tóxica. Esta enfermedad se descubrió al observar que aproximadamente un 20% de las mujeres portadoras de la premutación (mujeres portadoras) tenían un trastorno cognitivo leve y una insuficiencia ovárica prematura (antes de los 40 años) y más del 50% de los hombres portadores de esta premutación (hombres transmisores) presentaban un síndrome neurodegenerativo progresivo a partir de los 50 años. Este síndrome, que se ha llamado *temblor/ataxia asociada a cromosoma X frágil*, se caracteriza por un temblor intencional y ataxia cerebelosa, que pueden evolucionar al parkinsonismo.

¿Cómo provocan enfermedad estas premutaciones? En estos pacientes, el gen *FMR1* no se encuentra metilado y silenciado, sino que se sigue transcribiendo. Se forman ARNm de *FMR1* que contienen CGG y que resultan «tóxicos», se acumulan en el núcleo y forman inclusiones intranucleares. En este proceso, el ARNm agregado recluta a las proteínas transportadoras del ARN. Parece que el secuestro de estas proteínas en una localización anormal provoca todos los acontecimientos que generan toxicidad para la célula.

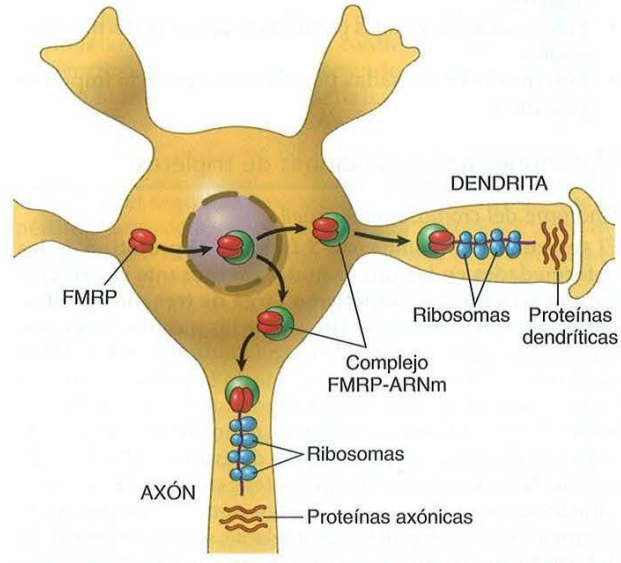


Figura 7.18 Modelo de la acción de la proteína del retraso mental familiar (FMRP) en las neuronas. La FMRP tiene un papel fundamental en la regulación de la traducción de las proteínas axónicas desde los ARN ligados. A su vez, esas proteínas producidas localmente tienen varias funciones en el microambiente de la sinapsis. *(Adaptado de Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehavior,* Trends Biochem Sci *28:152, 2003.)*

booksmedicos.org

Como se ha mencionado, se conocen muchas otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas con las expansiones de repeticiones de trinucleótidos. Algunas características generales de las mismas son:

- En todos los casos, las funciones génicas están alteradas por una expansión de las repeticiones, pero el umbral preciso en el que las premutaciones se convierten en mutaciones completas difiere en cada trastorno.
- Mientras que la expansión en el síndrome del cromosoma X frágil se produce durante la ovogenia, en otros trastornos, como en la enfermedad de Huntington, las premutaciones se convierten en mutaciones completas durante la espermatogenia.
- La expansión puede implicar cualquier parte del gen, y el abanico de posibilidades puede agruparse en dos categorías amplias: aquellas que afectan a regiones no traducidas (como en el síndrome del X frágil) y las que afectan a regiones codificantes (como en la enfermedad de Huntington) (fig. 7.19). Cuando las mutaciones afectan a regiones no codificantes, hay una «pérdida de función», puesto que la síntesis de la proteína queda suprimida (p. ej., FMRP). Por el contrario, las mutaciones que afectan a partes traducidas del gen dan lugar a proteínas mal plegadas (p. ej., enfermedad de Huntington). Muchas de estas mutaciones, denominadas «ganancia de función tóxica», implican repeticiones CAG que codifican tractos de poliglutamina, y las enfermedades resultantes a veces se denominan enfermedades poliglutamínicas, que afectan, de forma primaria, al sistema nervioso. La acumulación de agregados intracitoplásmicos de proteínas mal plegadas es un hallazgo común en estas enfermedades.

RESUMEN

SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL Y TEMBLOR/ATAXIA ASOCIADA AL CROMOSOMA X FRÁGIL

- La amplificación patológica de las repeticiones de trinucleótidos causa mutaciones por pérdida de función (síndrome del cromosoma X frágil) o de ganancia de función (enfermedad de Huntington). La mayoría de estas mutaciones producen trastornos neurodegenerativos.
- El síndrome del cromosoma X frágil se produce por la pérdida de la función del gen *FMR1* y se caracteriza por retraso mental, macrorquidia y rasgos faciales anómalos.
- En la población normal hay cerca de 29 repeticiones CGG en el gen *FMR1*. Los hombres y las mujeres portadores tienen premutaciones con 52 a 200 repeticiones CGG que pueden expandirse hasta las 4.000 (mutaciones completas) durante la ovogenia. Cuando las mutaciones completas se transmiten a la descendencia, se produce el síndrome del cromosoma X frágil.
- En algunos hombres y mujeres, aparece temblor/ataxia asociada al cromosoma X frágil por la expresión de un gen *FMR1* con una premutación. La acumulación del ARNm correspondiente a nivel nuclear liga y secuestra algunas proteínas esenciales para la función normal de las neuronas.

Enfermedades causadas por mutaciones en genes mitocondriales

Las mitocondrias contienen diversos genes que codifican enzimas implicadas en la fosforilación oxidativa. La herencia del ADN mitocondrial difiere de la del ADN nuclear en que el primero se asocia a herencia materna. La razón para esta peculiaridad es que los óvulos contienen el complemento normal de las mitocondrias dentro de su abundante citoplasma, mientras que en los espermatozoides existen muy pocas mitocondrias, si es que hay alguna. De ahí que el ADN mitocondrial del cigoto derive por completo del óvulo. Por tanto, solo las madres transmiten los genes mitocondriales a sus descendientes, tanto a hombres como a mujeres.

Las enfermedades causadas por mutaciones en los genes mitocondriales son infrecuentes. Puesto que el ADN mitocondrial codifica enzimas implicadas en la fosforilación oxidativa, las enfermedades causadas por mutaciones en tales genes afectan a los órganos más dependientes de la fosforilación oxidativa (SNC, músculo esquelético, músculo cardíaco, hígado y riñón). La *neuropatía óptica hereditaria de Leber* es el prototipo de trastorno en este grupo. Esta enfermedad neurodegenerativa se manifiesta como una pérdida bilateral progresiva de la visión central que, a corto plazo, provoca ceguera.

Enfermedades causadas por alteraciones de la impronta genómica: síndromes de Prader-Willi y de Angelman

Todas las personas heredamos dos copias de cada gen (excepto, evidentemente, los genes del cromosoma sexual en los hombres), que son transportadas en los cromosomas homólogos del padre y de la madre. Hace tiempo, se creía que no había diferencias entre los genes homólogos normales derivados de cada progenitor y, de hecho, así es en la mayoría de genes, pero sabemos que existen diferencias funcionales entre las copias de algunos genes entre el padre y la madre. **Las diferencias surgen de un proceso epigénico denominado *impronta genómica*, por el cual algunos genes se «inactivan» en un proceso diferencial durante la gametogenia en el**

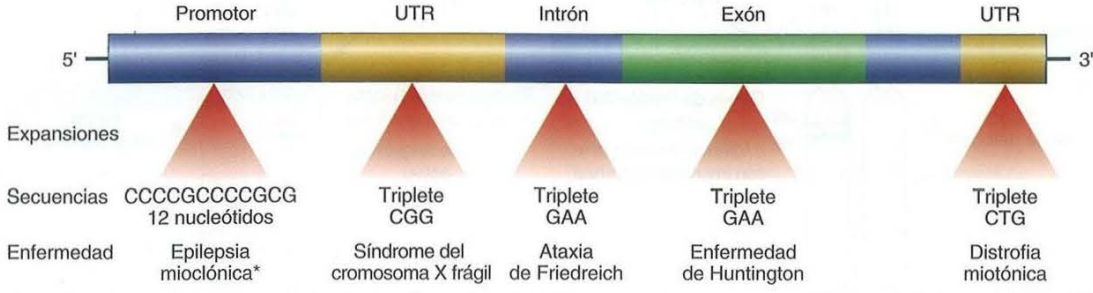


Figura 7.19 Lugares de expansión y secuencia afectada en enfermedades seleccionadas causadas por mutaciones por repetición de nucleótidos. *UTR*, región no traducida. *Aunque en términos estrictos no es una enfermedad por repetición de trinucleótidos, la epilepsia mioclónica progresiva se caracteriza, como otros trastornos de este grupo, por una expansión de ADN hereditaria. El segmento expandido se encuentra en la región promotora del gen.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

progenitor respectivo. Por tanto, la expresión impronta genómica materna se refiere al silenciamiento del alelo materno, mientras que la impronta genómica paterna implica la inactivación del alelo paterno. A nivel molecular, la impronta genómica se asocia a la metilación del gen promotor, así como a los acontecimientos relacionados, como la modificación de las proteínas histona de unión al ADN, y la suma total de estos efectos es el silenciamiento del gen. La impronta se produce en los óvulos o en el espermatozoide y se transmite de forma estable a todas las células somáticas derivadas del cigoto.

La impronta genómica queda mejor ilustrada al considerar dos trastornos genéticos infrecuentes: los síndromes de Prader-Willi y de Angelman.

El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por retraso mental, talla baja, hipotonía, obesidad, manos y pies pequeños e hipogonadismo. En el 60-75% de los casos es posible detectar la deleción intersticial de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15 –es decir, del(15)(q11;q13)–. En muchos pacientes sin una anomalía citogenética detectable, el análisis mediante FISH revela deleciones menores dentro de la misma región. Cabe destacar que, en todos los casos, la deleción afecta al cromosoma 15 derivado del padre. A diferencia del síndrome de Prader-Willi, los pacientes con el síndrome de Angelman, característico fenotípicamente, nacen con una deleción de la misma región cromosómica derivada de sus madres. **Los pacientes con el síndrome de Angelman también tienen retraso mental, pero además presentan marcha atáxica, convulsiones y risa inadecuada.** Debido a la risa y a la ataxia, esta enfermedad también se denomina síndrome del títere feliz. Una comparación de estos dos síndromes demuestra claramente los efectos del «progenitor de origen» sobre la función génica. Si todos los genes paternos y maternos contenidos en el cromosoma 15 se expresasen de idéntica forma, cabría esperar que las características clínicas derivadas de tales deleciones fuesen idénticas, independientemente del origen paterno o materno del cromosoma 15.

La base molecular de estos dos síndromes puede comprenderse en el contexto de la impronta genómica (fig. 7.20). Se cree que un conjunto de genes en el cromosoma materno 15q12 queda con la impronta (y, por tanto, silenciado), y así los únicos alelos funcionales son proporcionados por el cromosoma paterno. Cuando estos se pierden, como consecuencia de la deleción (en el cromosoma paterno), el paciente desarrolla el síndrome de Prader-Willi. Dentro de los genes que están delecionados en el síndrome de Prader-Willi, el responsable más probable parece un *cluster* de genes que codifican diversos ARN nucleolares pequeños (ARNnp), implicados en el procesamiento del ARN mensajero. Por el contrario, un gen determinado, *UBE3A*, localizado en la misma región del cromosoma 15, se impronta en el cromosoma paterno. *UBE3A* codifica una ubicuitina ligasa, una familia de enzimas que marca a otras proteínas celulares para su degradación por el proteosoma (v. capítulo 1) mediante la incorporación de moléculas de ubicuitina. Normalmente, solo está activo el alelo del gen procedente de la madre. La deleción de este gen materno en el cromosoma 15 da origen al síndrome de Angelman. Las manifestaciones neurológicas de este síndrome se deben principalmente a la falta de expresión de UBE3A en determinadas regiones específicas del encéfalo.

Los estudios moleculares de pacientes citogenéticamente normales con síndrome de Prader-Willi han revelado que, en algunos casos, ambos cromosomas 15 estructuralmente normales derivan de la madre. La herencia de ambos cromosomas de una pareja procedente de uno de los progenitores se denomina *disomía uniparental*. El efecto neto es el mismo (es decir, el paciente no tiene un conjunto funcional de genes procedentes del cromosoma 15 paterno [sin la impronta]). Como cabría esperar, el síndrome de Angelman también puede producirse por disomía uniparental del cromosoma 15 paterno.

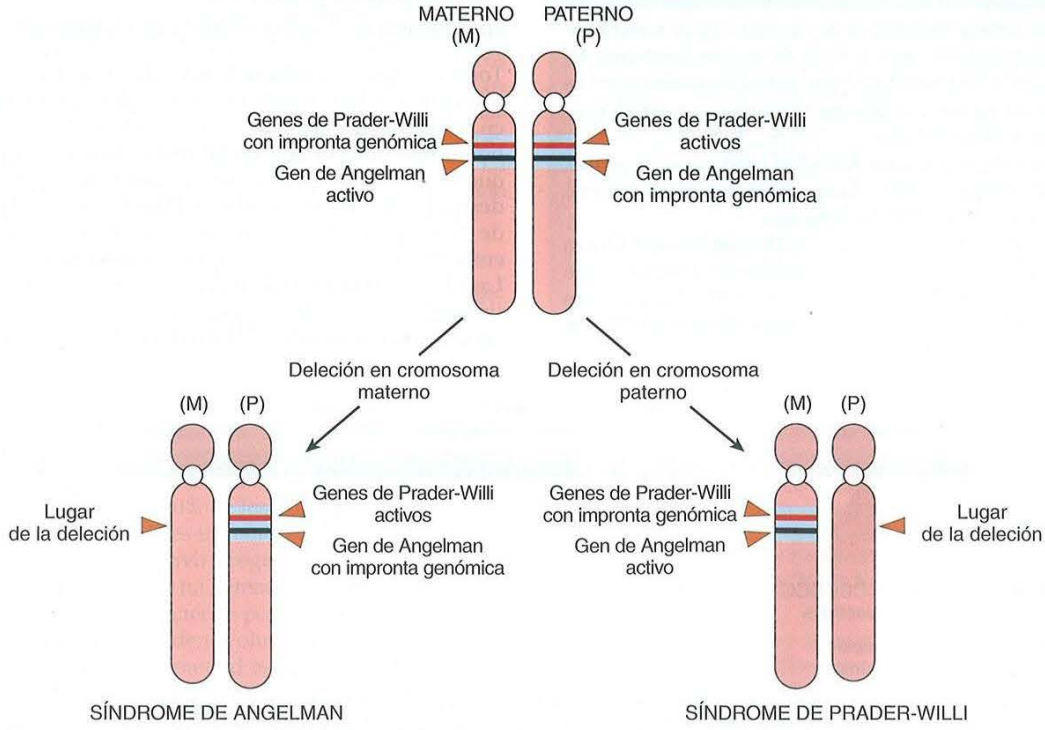


Figura 7.20 Genética de los síndromes de Angelman y Prader-Willi.

booksmedicos.org

RESUMEN

IMPRONTA GENÓMICA

- La impronta implica el silenciamiento de la transcripción de copias paternas o maternas de ciertos genes durante la gametogenia. Para tales genes, solo existe una copia funcional en el individuo. La pérdida del alelo funcional (sin la impronta) por deleciones da lugar a las enfermedades.
- El síndrome de Prader-Willi se produce por la deleción del cromosoma paterno 15q12 y se caracteriza por retraso mental, talla baja, hipotonía, obesidad e hipogonadismo.
- El síndrome de Angelman se produce por la deleción del cromosoma materno 15q12 y se caracteriza por retraso mental, ataxia, convulsiones y risa inapropiada.

Enfermedades pediátricas

Como se ha descrito con anterioridad e ilustrado en diversos ejemplos, muchas enfermedades de la lactancia y de la infancia tienen un origen genético. Otras, aunque no genéticas, son únicas en los niños o adoptan formas características en esta etapa de la vida y, por tanto, merecen la designación de enfermedades pediátricas. Durante cada etapa del desarrollo, los lactantes y los niños pueden padecer alguna enfermedad de un grupo algo distinto (tabla 7.5). Claramente, los trastornos de la lactancia (es decir, durante el primer año de vida) se asocian a un mayor riesgo de mortalidad. Durante esta fase, el período neonatal (las primeras 4 semanas de vida) es, de forma incuestionable, el período de mayor riesgo.

Una vez que el lactante sobrevive al primer año de vida, el pronóstico mejora considerablemente. Sin embargo, cabe destacar que entre el primer año de vida y los 14 años de edad, las lesiones producidas por accidentes son la causa principal de muerte. De las afecciones incluidas en la tabla 7.5, en este capítulo solo se describen las más frecuentes. Aunque los principios generales de la enfermedad neoplásica y de los tumores específicos se abordan en otra parte de esta obra, a continuación describimos algunos tumores que afectan a los niños para resaltar las diferencias entre las neoplasias pediátricas y las del adulto.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las anomalías congénitas son defectos estructurales presentes en el momento del nacimiento, algunos de los cuales, como los defectos cardíacos y las anomalías renales, pueden no hacerse evidentes clínicamente hasta años más tarde. Como se hará evidente por la descripción que sigue, el término congénito no implica o excluye una base genética Se estima que alrededor de 120.000 niños nacen cada año en EE. UU. con un defecto de nacimiento, lo que supone una incidencia de 1 caso por cada 33. Como se indica en la tabla 7.5, las anomalías congénitas son una causa importante de mortalidad del lactante. Además, contribuyen de forma significativa a causar enfermedades, incapacidad y muerte durante los primeros años de la vida.

Antes de describir la etiología y la patogenia de las anomalías congénitas, es esencial definir algunos términos utilizados para describir los errores en la morfogenia.

- *Las malformaciones son errores primarios de la morfogenia.* En otras palabras, existe un proceso del desarrollo intrínsecamente anómalo. Las malformaciones suelen ser multifactoriales más que el resultado de un defecto cromosómico o de un único gen. Pueden presentarse en

Tabla 7.5 Causas de muerte por edades

Causa*	Tasa†
Menores de 1 año	**582,1**
Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	
Trastornos relacionados con una gestación corta y bajo peso al nacer	
Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)	
Recién nacido afectado por complicaciones maternas de la gestación	
Accidentes (lesiones involuntarias)	
Recién nacido afectado por complicaciones de la placenta, del cordón y de las membranas	
Septicemia bacteriana del recién nacido	
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	
Enfermedades del aparato circulatorio	
Hemorragia neonatal	
1-4 años	**24**
Accidentes (lesiones involuntarias)	
Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	
Agresiones (homicidio)	
1-4 años (*cont.*)	**28,3**
Neoplasias malignas	
Cardiopatías‡	
5-9 años	**12,5**
Accidentes (lesiones involuntarias)	
Neoplasias malignas	
Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	
Agresiones (homicidio)	
Gripe y neumonía	
10-14 años	**15,7**
Accidentes (lesiones involuntarias)	
Neoplasias malignas	
Autolesiones intencionadas (suicidio)	
Agresiones (homicidio)	
Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	

*Las causas se presentan en orden descendente de frecuencia. Todas las causas y todas las frecuencias se refieren a los datos de 2008 (finales) y 2009 (principios).
†Frecuencias expresadas por cada 100.000 habitantes para todas las causas en cada grupo de edad.
‡Excluida la cardiopatía congénita.
Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention/NCHS, National Vital Statistics System: mortality, 2014. www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lcwk1_2014.pdf.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 7.21 Ejemplos de malformaciones. La gravedad de las malformaciones puede abarcar desde lo incidental a lo letal. (A) La polidactilia (uno o más dedos adicionales) y la sindactilia (fusión de dedos) tienen pocas consecuencias funcionales cuando se presentan de forma aislada. (B) De forma similar, el labio leporino, con o sin paladar hendido asociado, es compatible con la vida cuando se presenta como anomalía aislada; sin embargo, en este caso, el niño tenía un síndrome de malformación de base (trisomía 13) y murió por defectos cardíacos graves. (C) Mortinato que presenta una malformación mortal, en la cual las estructuras medias de la cara están fusionadas o mal formadas; en casi todos los casos, el grado de dismorfogenia externa se asocia a anomalías internas graves, como mal desarrollo del cerebro y defectos cardíacos. *(A y C, por cortesía del Dr. Reade Quinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. B, por cortesía del Dr. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)*

diversos patrones. En algunas, como las cardiopatías congénitas, pueden estar implicados sistemas corporales aislados, mientras que en otros casos se trata de múltiples malformaciones que afectan a muchos órganos y tejidos a la vez (fig. 7.21).

- *Las disrupciones se producen por una destrucción secundaria de un órgano o de una región corporal que previamente, durante el desarrollo, fue normal;* por tanto, en contraste con las malformaciones, las disrupciones se producen por una alteración extrínseca en la morfogenia. Las bridas amnióticas, derivadas de una rotura del amnios con la formación resultante de «bridas» que ciñen, comprimen o se enganchan a partes del feto en desarrollo, son el ejemplo clásico de una disrupción (fig. 7.22). Diversos agentes ambientales puede producir disrupciones (v. más adelante). Las disrupciones no son heredadas y, por tanto, no se asocian a riesgo de reaparición en posteriores embarazos.
- *Las deformaciones, al igual que las disrupciones, también representan una alteración extrínseca del desarrollo más que un error intrínseco de la morfogenia.* Las deformaciones son problemas frecuentes que afectan aproximadamente al 2% de los recién nacidos en diversos grados. Se deben a compresión localizada o generalizada del feto en crecimiento por fuerzas biomecánicas anómalas, que producen, finalmente, diversas anomalías estructurales. La causa más frecuente de las deformaciones es la constricción uterina. Entre las semanas 35 y 38 de la gestación, el rápido aumento del tamaño del feto sobrepasa el ritmo de crecimiento del útero, y la cantidad relativa de líquido amniótico (que normalmente actúa como cojín) también disminuye. Por tanto, incluso el feto normal está sujeto a cierta forma de constricción uterina. Sin embargo, diversas variables aumentan la probabilidad de compresión excesiva del feto, como condiciones o trastornos maternos, como primer embarazo, útero pequeño, útero malformado (bicorne) y leiomiomas. También pueden estar implicadas causas relacionadas con el feto, como fetos múltiples, oligohidramnios y presentación fetal anómala.
- *El término secuencia se refiere a múltiples anomalías congénitas que se producen por efectos secundarios de una aberración localizada aislada en la organogenia.* El acontecimiento inicial puede ser una malformación, deformación o disrupción. Un ejemplo excelente es la secuencia de oligohidramnios (o de Potter) (fig. 7.23A). El oligohidramnios (disminución del líquido amniótico) puede estar causado por diversas anomalías maternas, placentarias o fetales, como la fuga crónica de líquido amniótico debida a una rotura del amnios, la insuficiencia uteroplacentaria por hipertensión o toxemia grave materna y la agenesia renal en el feto (puesto que la orina fetal es un constituyente principal del líquido amniótico). La compresión fetal asociada a oligohidramnios, a su vez, produce un fenotipo clásico en el recién nacido, el cual consiste en facies aplanada y anomalías posturales de manos y pies (fig. 7.23B). Las caderas pueden estar luxadas. El crecimiento de la pared torácica y de los pulmones también está comprometido, algunas veces en tal grado que la supervivencia no es posible. Si la conexión embriológica entre estos

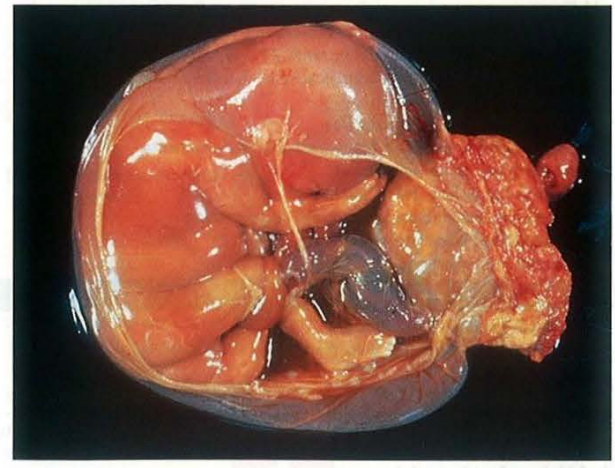


Figura 7.22 Disrupción por bridas amnióticas. En esta pieza que se muestra, obsérvense la placenta en la parte derecha y la brida amniótica que se extiende desde la parte alta del saco amniótico y rodea la pierna del feto. *(Por cortesía de la Dra. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston, Boston, Massachusetts.)*

booksmedicos.org

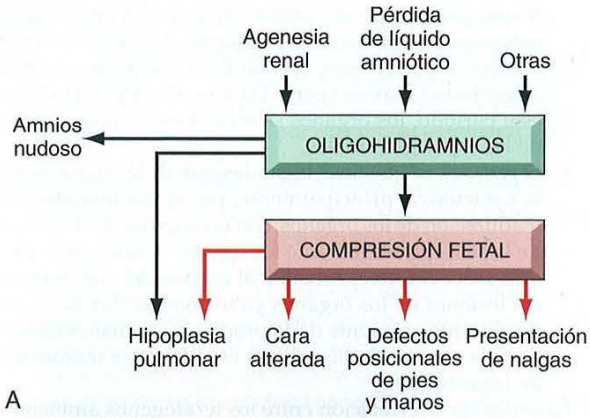


Figura 7.23 (A) Patogenia de la secuencia del oligohidramnios (Potter). (B) Niño con la secuencia de oligohidramnios (Potter). Obsérvense las estructuras faciales aplanadas y el pie deformado (pie equinovaro).

defectos y el acontecimiento inicial no se reconoce, una secuencia puede ser confundida con un síndrome de malformación.

- *Un síndrome de malformación implica la presencia de varios defectos que no pueden explicarse en función de un error inicial único localizado en la morfogenia.* Por lo general, los síndromes se originan a partir de una única afección causal (p. ej., infección vírica o una anomalía cromosómica específica) que afecta de forma simultánea a varios tejidos.
- *Además de las definiciones globales descritas antes, algunos términos generales se aplican a malformaciones específicas de órgano.* La *agenesia* es la ausencia completa de un órgano o su primordio, mientras que los términos aplasia e hipoplasia se utilizan para indicar un desarrollo incompleto o el infradesarrollo, respectivamente. *Atresia* describe la ausencia de una apertura, habitualmente una víscera hueca o un conducto, como los intestinos o los conductos biliares.

Etiología

Las causas conocidas de errores en las malformaciones humanas pueden agruparse en tres categorías principales: genéticas, ambientales y multifactoriales (tabla 7.6). Casi la mitad de ellos no tienen una causa reconocida.

Entre las *causas genéticas* de las malformaciones se encuentran todos los mecanismos de enfermedad genética ya descritos. Prácticamente todos los síndromes cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas. Algunos ejemplos son el síndrome de Down y otras trisomías, el síndrome de Turner y el de Klinefelter. La mayoría de los trastornos cromosómicos se originan durante la gametogenia, de ahí que no sean familiares. Las mutaciones de un único gen, caracterizadas por una herencia mendeliana, pueden subyacer a malformaciones principales. Por ejemplo, en el ser humano, la holoprosencefalia es el defecto del desarrollo más frecuente del cerebro anterior y en la cara (v. capítulo 23). La vía de señalización Hedgehog es muy importante para la morfogenia de esas estructuras, y se han descrito mutaciones con pérdida de función de cada componente de esta vía en familias con antecedentes de holoprosencefalia de repetición.

Las *influencias ambientales*, como infecciones víricas, fármacos e irradiación, a las que la madre puede quedar expuesta durante el embarazo pueden producir malformaciones fetales (el apelativo «malformación» está mal empleado en este contexto, puesto que, técnicamente, estas anomalías representan disrupciones). De las infecciones víricas incluidas en la tabla 7.6, la rubéola fue la principal afección en el siglo XIX y a comienzos del XX. Afortunadamente, la *rubéola materna* y la

Tabla 7.6 Causas de malformaciones congénitas en el ser humano

Causas	Frecuencia de las malformaciones* (%)
Genéticas	
Aberraciones cromosómicas	10-15
Herencia mendeliana	2-10
Ambientales	
Infecciones maternas/placentarias	2-3
Rubéola	
Toxoplasmosis	
Sífilis	
Infección por citomegalovirus	
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	
Infección por el virus del Zika	
Enfermedades maternas	6-8
Diabetes	
Fenilcetonuria	
Endocrinopatías	
Fármacos y sustancias químicas	~1
Alcohol	
Antagonistas del ácido fólico	
Andrógenos	
Fenitoína	
Talidomida	
Warfarina	
Ácido 13-*cis*-retinoico	
Otros	
Radiación	~1
Multifactoriales	**20-25**
Desconocidas	**40-60**

*Nacidos vivos.
Datos tomados de Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors: *Human malformations and related anomalies*, New York, 1993, Oxford University Press, p 115.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

consiguiente embriopatía rubeólica han sido prácticamente eliminadas en los países desarrollados gracias a la vacunación. Como se comentó antes, la infección materna por el virus del Zika puede ocasionar malformaciones graves del sistema nervioso central. Se ha sospechado que varios *fármacos y productos químicos* son teratógenos, pero quizá menos del 1% de las malformaciones congénitas sean producidas por estos agentes. La lista incluye la talidomida, el alcohol, anticonvulsivantes, la warfarina (anticoagulante oral) y el ácido 13-*cis*-retinoico, que se emplea para el tratamiento del acné grave. Por ejemplo, la *talidomida*, que en el pasado se utilizaba como antivomitivo en Europa y actualmente se utiliza para el tratamiento de ciertos cánceres, produce una incidencia extremadamente alta (50-80%) de malformaciones de las extremidades. El *alcohol*, quizá el agente más ampliamente utilizado en la actualidad, es un importante teratógeno ambiental. Los lactantes nacidos de madres que abusan del alcohol muestran un retraso del crecimiento prenatal y posnatal, anomalías faciales (microcefalia, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar) y alteraciones psicomotoras. La combinación de todo esto se denomina *síndrome alcohólico fetal*. Mientras que la *nicotina derivada del tabaco* no ha demostrado de forma convincente su propiedad teratógena, hay una elevada incidencia de abortos espontáneos, parto prematuro y anomalías placentarias en mujeres fumadoras; y los bebés nacidos de madres fumadoras a menudo tienen bajo peso al nacer y pueden tener un mayor riesgo de sufrir el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). A la luz de estos hallazgos, es mejor evitar la exposición a la nicotina durante el embarazo. Entre las afecciones maternas incluidas en la tabla 7.6, la *diabetes mellitus* es una entidad frecuente y, a pesar de los avances en el seguimiento y en el control glucémico obstétricos prenatales, la incidencia de malformaciones importantes en lactantes de madres diabéticas se sitúa entre el 6 y el 10% en la mayoría de las series. La hiperinsulinemia fetal inducida por hiperglucemia materna produce macrosomía fetal (organomegalia, y aumento de la masa grasa y muscular corporal); los defectos cardíacos y del tubo neural, así como otras malformaciones del SNC, son algunas de las principales anomalías observadas en la embriopatía diabética.

La *herencia multifactorial*, que implica la interacción de las influencias ambientales con dos o más genes de pequeño efecto, es la causa genética más frecuente de malformaciones congénitas. En esta categoría están incluidas algunas malformaciones relativamente frecuentes, como el labio leporino y el paladar hendido, y los defectos del tubo neural. La importancia de las contribuciones ambientales a la herencia multifactorial queda subrayada por la drástica reducción de la incidencia de defectos del tubo neural mediante la toma de ácido fólico a través de la dieta antes de la concepción. Los riesgos de recidiva y modo de transmisión de los trastornos multifactoriales ya se han descrito antes en este capítulo.

Patogenia

La patogenia de las anomalías congénitas es compleja y aún poco conocida, aunque hay dos principios generales que son relevantes, con independencia del agente etiológico:

1. *El momento en que se produce la agresión teratógena prenatal tiene un gran efecto en la aparición y en el tipo de anomalía producida.* El desarrollo intrauterino del ser humano puede dividirse en dos fases: 1) el período embrionario, es decir, las primeras 9 semanas de gestación, y 2) el período fetal, que termina en el momento del parto.
   - En el *período embrionario precoz* (primeras 3 semanas después de la fecundación), un agente nocivo daña células suficientes para causar la muerte del embrión y consiguiente el aborto, o solo unas pocas células, lo que permitiría, supuestamente, que el embrión se recuperase sin desarrollar defectos. *Entre las semanas 3 y 9, el embrión es muy sensible a la teratogenia*, con una sensibilidad máxima entre las semanas 4 y 5. Durante este período, los órganos se están modelando a partir de las capas germinales.
   - El *período fetal* que tiene lugar después de la organogenia se caracteriza, principalmente, por el crecimiento y la maduración de los órganos, con un importante descenso de la susceptibilidad ante los agentes teratógenos. Por otro lado, el feto es sensible al retraso del crecimiento o a lesiones de los órganos ya formados. Por tanto, es posible que un agente dado produzca anomalías distintas si la exposición tiene lugar en diferentes momentos de la gestación.
2. La compleja interrelación entre los teratógenos ambientales y los defectos genéticos intrínsecos se puede entender mediante el análisis de las características de dismorfogenia causada por los agentes nocivos ambientales, que, a menudo, se pueden identificar mediante el análisis de los defectos genéticos de las vías a las que se dirigen tales teratógenos. Algunos de los ejemplos más representativos son los siguientes:
   - La *ciclopamina* es un teratógeno vegetal. La oveja preñada que se alimenta de plantas que contienen esta sustancia pare corderos con anomalías craneofaciales graves, como holoprosencefalia y ciclopía (un solo ojo fusionado, que da origen al sobrenombre de ciclopamina). Este compuesto es un inhibidor de la señalización Hedgehog en el embrión y, como ya se ha comentado, las mutaciones de los genes Hedgehog están presentes en subgrupos de fetos con holoprosencefalia.
   - El *ácido valproico* es un agente antiepiléptico y teratógeno conocido que altera la expresión de una familia de factores de transcripción fundamentales para el desarrollo que se deben conservar estrictamente sin modificaciones y que se conocen como proteínas de secuencia homeótica *(HOX)*. En los vertebrados, se ha implicado la participación de las proteínas HOX en el diseño de las extremidades, de las vértebras y de las estructuras craneofaciales. No resulta sorprendente que las mutaciones de la familia de genes HOX determinen anomalías congénitas similares a las observadas en la *embriopatía por ácido valproico*.
   - El derivado de la vitamina A (retinol) *ácido holo-trans-retinoico* es esencial para los procesos normales de desarrollo y diferenciación, y su ausencia durante la embriogenia da lugar a una serie de malformaciones que afectan a varios sistemas de órganos, como los ojos, los aparatos genitourinario y cardiovascular, el diafragma y los pulmones (v. capítulo 8 para obtener información sobre la deficiencia de vitamina A en el período posnatal). Por el contrario, la exposición excesiva a ácido retinoico también es teratógena. Los lactantes nacidos de madres tratadas con ácido retinoico por un acné grave presentan un fenotipo predecible *(embriopatía por ácido retinoico)*, con defectos en el SNC, en el corazón y en la zona craneofacial, como labio leporino y paladar hendido. Esta última entidad parece deberse a la alteración mediada por el ácido retinoico de la regulación de los componentes de la vía de señalización del TGF-β, que está implicada en la formación del paladar. Los ratones con ausencia del gen *TGFB3* desarrollan, en todos los casos, paladar hendido, lo que ilustra, una vez más, la relación funcional existente entre la exposición teratógena y las vías de señalización como causa de anomalías congénitas.

booksmedicos.org

RESUMEN

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

- Las anomalías congénitas se producen por defectos intrínsecos (malformaciones), así como por alteraciones extrínsecas (deformaciones, disrupciones).
- Las anomalías congénitas pueden producirse por causas genéticas (anomalías cromosómicas, mutaciones génicas), ambientales (infecciones, fármacos, alcohol) y multifactoriales.
- El momento en que se produce el daño intraútero tiene una influencia profunda sobre la extensión de las anomalías congénitas, de tal modo que los acontecimientos más tempranos son los que suelen tener un mayor impacto.
- La interrelación que existe entre las causas genéticas y ambientales de las anomalías se enfatiza por el hecho de que los agentes teratógenos a menudo se dirigen a las vías de señalización en las que se han descrito mutaciones como causa de las mismas anomalías.

INFECCIONES PERINATALES

Las infecciones del feto y del neonato pueden adquirirse por vía transcervical (infecciones ascendentes) o transplacentaria (infecciones hematógenas).

- Las *infecciones transcervicales o ascendentes* se deben a una diseminación de microbios desde el canal cervicovaginal y pueden adquirirse dentro del útero o durante el nacimiento. La mayoría de las infecciones bacterianas (p. ej., infección por estreptococo α-hemolítico) y algunas infecciones víricas (p. ej., herpes simple) se adquieren de esta forma. En general, el feto se infecta por «inhalación» del líquido amniótico infectado a los pulmones o al atravesar el canal del parto infectado durante la expulsión. La infección fetal suele asociarse a inflamación de las membranas placentarias (corioamnionitis) y del cordón umbilical (funisitis). Generalmente, esta forma de diseminación da lugar a neumonía y, en los casos graves, a septicemia y meningitis.
- Las *infecciones transplacentarias* llegan a la circulación sanguínea fetal a través de la placenta por las vellosidades coriales y pueden producirse en cualquier momento durante la gestación o de forma ocasional, como es el caso de los virus de la hepatitis B y de la inmunodeficiencia humana, en el momento del parto por transfusión materno-fetal. La mayoría de las infecciones parasitarias (p. ej., *Toxoplasma*, paludismo) e infecciones víricas, así como ciertas infecciones bacterianas (p. ej., *Listeria* y *Treponema*), ocurren por esta diseminación hematógena. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones son muy variables, en función, sobre todo, del momento gestacional y del microorganismo implicado. Las infecciones transplacentarias más importantes pueden recordarse fácilmente por el acrónimo *TORCH*. Los elementos que componen el complejo TORCH son los siguientes: *Toxoplasma* (T), virus de la rubéola (R), citomegalovirus (C), virus herpes (H) y otros microbios (O) como *Treponema pallidum*. Estos agentes se agrupan porque pueden provocar manifestaciones clínicas y anatomopatológicas similares. Las infecciones TORCH que se producen precozmente en la gestación pueden dejar secuelas crónicas en el niño, como retraso del crecimiento y mental, cataratas y anomalías cardíacas congénitas, mientras que las infecciones más tardías producidas en el embarazo provocan, principalmente, daño tisular, acompañado de inflamación (encefalitis, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, neumonía y miocarditis). De forma más reciente, se ha determinado que el virus del Zika puede transmitirse de la gestante a la descendencia con consecuencias devastadoras, como la microcefalia o las lesiones cerebrales.

PREMATURIDAD Y RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL

La prematuridad se define por una edad gestacional menor de 37 semanas y es la segunda causa más frecuente de mortalidad neonatal (después de las anomalías congénitas). Como sería de esperar, los niños nacidos antes de completar la gestación también tienen un peso menor de lo normal (< 2.500 g). Los principales factores de riesgo para que se dé la prematuridad incluyen la rotura prematura de las membranas; infección intrauterina que provoca la inflamación de las membranas placentarias (corioamnionitis); anomalías estructurales del útero, del cuello del útero y de la placenta, y gestación múltiple (p. ej., embarazo gemelar). Los niños nacidos antes de completar la totalidad del período gestacional tienen una mayor morbilidad y mortalidad que los nacidos a término. La inmadurez de los órganos en niños pretérmino los hace especialmente vulnerables a presentar diversas complicaciones importantes:

- Síndrome de dificultad respiratoria, también llamado enfermedad de membranas hialinas.
- Enterocolitis necrosante.
- Septicemia.
- Hemorragia intraventricular y de la matriz germinal (v. capítulo 23).
- Secuelas a largo plazo, incluido el retraso del desarrollo.

Aunque el peso al nacer es bajo en los lactantes pretérmino, normalmente es adecuado cuando se ajusta en función de la edad gestacional. Por el contrario, hasta un tercio de los lactantes cuyo peso es menor de 2.500 g llegan a término y, por tanto, presentan un crecimiento insuficiente más que inmadurez. Estos lactantes pequeños para la edad gestacional (PEG) padecen *restricciones del crecimiento fetal* que pueden ser consecuencia de anomalías fetales, maternas o placentarias, si bien la causa en concreto se desconoce en muchos casos.

- *Anomalías fetales:* esta categoría incluye trastornos que por sí solos reducen el potencial de crecimiento del feto, a pesar de que el aporte de nutrientes desde la madre haya sido adecuado. Entre estas enfermedades fetales, los más prominentes son los trastornos cromosómicos, las anomalías congénitas y las infecciones congénitas. Las anomalías cromosómicas pueden detectarse hasta en el 17% de los fetos cuando se evalúan por restricciones del crecimiento fetal y hasta en el 66% de aquellos con malformaciones evidenciadas en la ecografía. La infección fetal debe sospecharse en todos los neonatos con restricciones del crecimiento, y una causa frecuente son las infecciones del grupo TORCH (v. anteriormente). Cuando la causa es propia del feto, la restricción del crecimiento fetal es simétrica (es decir, afecta a todos los sistemas de órganos por igual).
- *Anomalías placentarias:* las causas placentarias comprenden cualquier factor que comprometa el suministro sanguíneo uteroplacentario. Algunos ejemplos son placenta previa (implantación baja de la placenta), desprendimiento de la placenta (separación de la misma de la decidua por un coágulo retroplacentario) o infarto placentario. Con anomalías placentarias (y maternas), la restricción del crecimiento fetal es asimétrica (es decir, el cerebro no resulta afectado en relación con los órganos viscerales, como el hígado).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- *Factores maternos:* esta categoría comprende, con mucha diferencia, las causas más frecuentes de defectos del crecimiento en lactantes PEG. Ejemplos importantes son las enfermedades vasculares, como la *preeclampsia* («toxemia gravídica») (v. capítulo 19) y la *hipertensión crónica.* Otra clase de enfermedades maternas que cada vez se reconocen más en los niños con crecimiento intrauterino retrasado son los trastornos adquiridos o hereditarios que cursan con hipercoagulabilidad (es decir, trombofilias) (v. capítulo 4). La lista de otras afecciones maternas asociadas a la restricción del crecimiento fetal es larga, pero algunas de ellas son evitables, como el abuso materno de narcóticos, la ingestión de alcohol y el tabaquismo importante (como ya hemos comentado, muchas de esas mismas causas también participan en la patogenia de las anomalías congénitas). Los fármacos que provocan la restricción del crecimiento fetal siguiendo un patrón similar comprenden fármacos teratógenos, como el anticonvulsivante de uso habitual fenitoína, así como otros agentes no teratógenos. La desnutrición materna (en particular, la hipoglucemia prolongada) también puede afectar al crecimiento fetal.

Las discapacidades del lactante que presenta limitación del crecimiento no solo se manifiestan en el período perinatal, sino que los déficits también persisten a lo largo de la infancia y la edad adulta. En consecuencia, las personas afectadas tienen más probabilidades de tener disfunción cerebral, problemas de aprendizaje y deterioro sensorial (es decir, visual y auditivo).

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO

La causa más frecuente de dificultad respiratoria del recién nacido es el *síndrome de dificultad respiratoria (SDR)*, que también se conoce como *enfermedad de membrana hialina* por la formación de «membranas» en los espacios aéreos periféricos presente en los lactantes que mueren por este trastorno. Se estima que en EE. UU. se notifican unos 24.000 casos de SDR al año. La mejora en el tratamiento de este cuadro ha reducido de forma drástica la mortalidad por insuficiencia respiratoria, que ha pasado de 5.000 al año hace una década a menos de 900. Es principalmente un trastorno de lactantes prematuros. Otras causas menos frecuentes incluyen una sedación materna excesiva, traumatismos craneales en el feto durante el parto, aspiración de sangre o líquido amniótico e hipoxia intrauterina secundaria a la compresión por anudamiento del cordón umbilical alrededor del cuello.

Patogenia

El SDR se produce aproximadamente en el 60% de los lactantes nacidos antes de las 28 semanas de gestación, en el 30% de los nacidos entre las semanas 28 y 34, y en menos del 5% de los nacidos después de la semana 34. Existe una importante asociación con *el sexo masculino, la diabetes materna* y *el parto por cesárea,* aunque su presencia no es constante.

El defecto fundamental en el SDR es la incapacidad del pulmón inmaduro de sintetizar suficiente surfactante. Este es un complejo de fosfolípidos activos de superficie, principalmente dipalmitoilfosfatidilcolina (lecitina) y al menos dos grupos de proteínas asociadas al surfactante, cuya importancia en la función pulmonar normal se puede medir por la aparición de insuficiencia respiratoria grave en recién nacidos con deficiencia congénita de surfactante causada por mutaciones de los genes correspondientes. Este es sintetizado por los neumocitos de tipo II y, con la primera respiración del recién nacido sano, rápidamente reviste la superficie del alvéolo, con lo que se reduce la tensión superficial, así como la presión necesaria para mantener los alvéolos abiertos. En los pulmones sin surfactante, los alvéolos tienden a colapsarse y se requiere un mayor esfuerzo inspiratorio en cada respiración para abrirlos. El recién nacido se cansa rápidamente de respirar y se producen atelectasias generalizadas. La hipoxia resultante desencadena una serie de sucesos que provocan daño epitelial y endotelial, y, por último, la formación de membranas hialinas (fig. 7.24). Como se describe más adelante, el cuadro clásico de esta deficiencia se ha modificado mucho con el tratamiento con surfactante.

Las hormonas regulan la síntesis del surfactante. Los corticoesteroides estimulan la formación de surfactantes lipídicos y proteínas asociadas. Por tanto, las enfermedades asociadas a estrés intrauterino y restricción del crecimiento fetal, que aumentan la liberación de corticoesteroides, disminuyen el riesgo de desarrollar SDR. En cambio, la síntesis de surfactante puede suprimirse por concentraciones sanguíneas compensadoras muy elevadas de insulina en niños de madres diabéticas, que contrarrestan los efectos de los corticoesteroides. Esto explica, en parte, por qué los niños de madres diabéticas tienen un mayor riesgo de desarrollar SDR. Se sabe que el expulsivo aumenta la síntesis de surfactante; por tanto, la cesárea antes del comienzo del parto también puede aumentar el riesgo de SDR.

MORFOLOGÍA

Los pulmones de niños con SDR son de tamaño normal, pero más pesados y con relativamente menos aire. Tienen un color rojizo púrpura y, microscópicamente, el tejido tiene un aspecto sólido con alvéolos poco desarrollados, generalmente colapsados (atelectásicos). Si el niño muere en las primeras horas de vida, solo están presentes los residuos necróticos celulares en los bronquíolos terminales y en los conductos alveolares. En momentos posteriores de la evolución, son características las **membranas hialinas eosinófilas** que revisten los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos de forma aleatoria (fig. 7.25). Estos «membranas» contienen células epiteliales necróticas, mezcladas con proteínas plasmáticas extravasadas. La reacción inflamatoria neutrófila asociada a estas membranas es notablemente insuficiente. Las lesiones de la enfermedad de membrana hialina casi nunca se observan en niños nacidos muertos o en los que nacen vivos y mueren a las pocas horas. Si el niño con SDR fallece al cabo de varios días, es posible observar evidencias de cambios reparativos, incluidas la proliferación de neumocitos de tipo II y fibrosis intersticial.

Características clínicas

Previamente se ha descrito la presentación clínica típica antes de la era del tratamiento con surfactante exógeno. Actualmente, la evolución clínica y el pronóstico del SDR neonatal varían en función de la madurez y del peso al nacer del niño, así como de lo pronto que se establezca el tratamiento. El control del SDR se centra en la prevención, ya sea retrasando el parto hasta que el pulmón fetal alcance la madurez o induciendo la madurez pulmonar en fetos de riesgo. El reto que plantean estos objetivos reside en la dificultad de evaluar de forma precisa la madurez pulmonar fetal. Dado que las secreciones pulmonares se eliminan hacia el líquido amniótico, el análisis de los fosfolípidos del mismo supone una buena estimación de la cantidad de surfactante en el revestimiento alveolar. La

booksmedicos.org

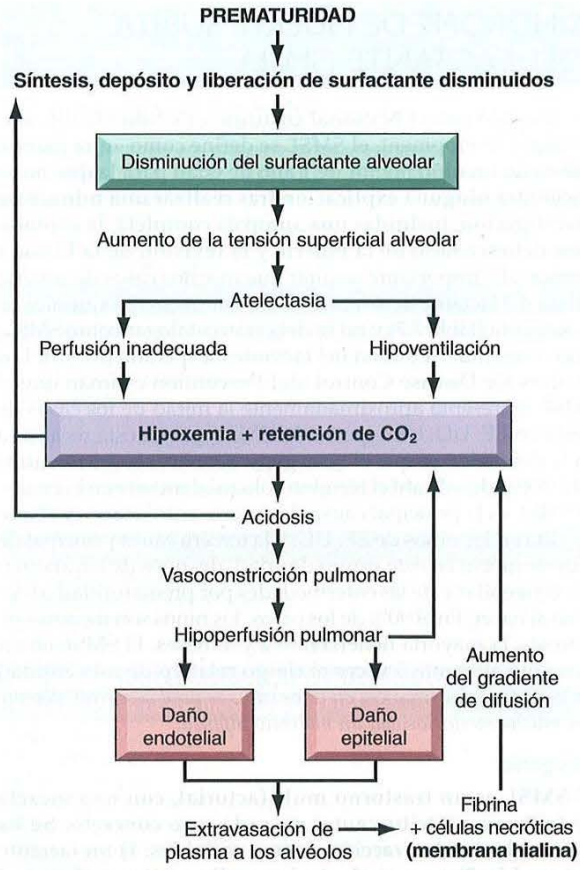


Figura 7.24 Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria (v. texto).

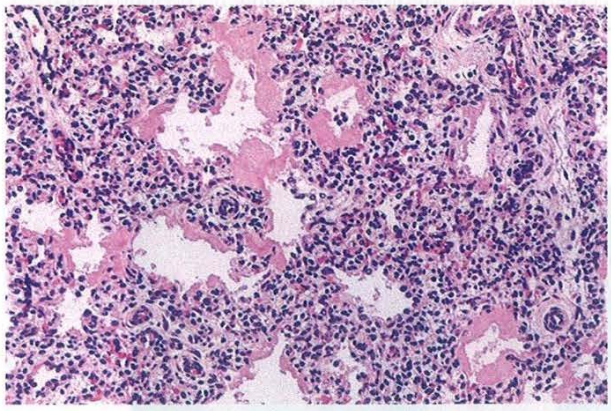


Figura 7.25 Enfermedad de la membrana hialina (tinción con hematoxilina-eosina]). Existen atelectasias alternando con dilataciones alveolares. Obsérvense las membranas hialinas eosinófilas gruesas que revisten los alvéolos dilatados.

administración profiláctica de surfactante exógeno en el momento del nacimiento a niños extremadamente prematuros (edad gestacional < 28 semanas) ha demostrado ser muy beneficiosa, hasta el punto de que, actualmente, es raro que los niños mueran por un SDR agudo.

En los casos no complicados, la recuperación comienza a los 3-4 días. Los niños afectados necesitan recibir oxígeno. Sin embargo, la administración prolongada de altas concentraciones de oxígeno con ventilación mecánica se asocia a dos complicaciones bien conocidas: la fibroplasia retrolental (también denominada retinopatía de la prematuridad) en los ojos y la displasia broncopulmonar. Afortunadamente, ambas complicaciones son mucho menos frecuentes en la actualidad gracias al empleo de técnicas de ventilación más suaves, a la terapia con glucocorticoides antenatal y a los tratamientos profilácticos con surfactante. A continuación se describen de forma breve:

- La retinopatía de la prematuridad también tiene dos fases en su patogenia. Durante la fase hiperóxica del tratamiento del SDR (fase I), la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) proangiógeno disminuye de forma importante, lo que provoca la apoptosis de células endoteliales; las concentraciones de VEGF vuelven a aumentar después de volver a una ventilación de aire ambiente relativamente hipóxico (fase II), lo que induce una proliferación de los vasos retinianos *(neovascularización)* característica de las lesiones en la retina.
- La principal anomalía de la displasia broncopulmonar es el importante descenso de la tabicación alveolar (que se manifiesta como estructuras grandes alveolares simplificadas) y una configuración capilar dismórfica. Son muchos los factores –hiperoxemia, hiperventilación, prematuridad, citocinas inflamatorias y anomalías del desarrollo vascular– que contribuyen a la displasia broncopulmonar y que probablemente actúen de forma aditiva o sinérgica para favorecer la lesión.

Los niños que se recuperan de un SDR tienen mayor riesgo de desarrollar otras complicaciones asociadas a nacimientos pretérmino; entre ellas, las más importantes son *el conducto arterioso persistente, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante.* Por tanto, aunque los avances en la tecnología ayudan a salvar vidas en muchos niños con SDR, también ponen en evidencia la exquisita fragilidad del neonato inmaduro.

RESUMEN

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO

- El SDR del recién nacido (enfermedad de la membrana hialina) es una enfermedad de la prematuridad; la mayoría de los casos ocurren en niños nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional.
- La anomalía fundamental en el SDR es una deficiencia de surfactante pulmonar, que provoca incapacidad de los pulmones para insuflarse en el momento del nacimiento.
- El patrón morfológico característico en el SDR es la presencia de membranas hialinas (constituidas por células epiteliales necróticas y proteínas plasmáticas) que revisten las vías respiratorias.
- El SDR puede mejorar con la administración profiláctica de corticoesteroides, con el tratamiento con surfactante y con la mejora de las técnicas de ventilación.
- Entre las secuelas a largo plazo asociadas al tratamiento para el SDR están la retinopatía de la prematuridad y la displasia broncopulmonar; la incidencia de ambas complicaciones ha disminuido con los avances en el tratamiento del SDR.

ENTEROCOLITIS NECROSANTE

La enterocolitis necrosante (ECN) ocurre con mayor frecuencia en niños prematuros, y la incidencia de la enfermedad es inversamente proporcional a la edad gestacional. Ocurre,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aproximadamente, en 1 de cada 10 nacidos con muy bajo peso al nacer (< 1.500 g). Además de a prematuridad, la mayoría de los casos se asocian a alimentación enteral, lo que indicaría que algún tipo de lesión posnatal (como la introducción de bacterias) desencadena la cascada de acontecimientos que culmina con la destrucción del tejido. Aunque es probable que los agentes infecciosos participen en la patogenia de la ECN, no se ha podido relacionar ningún patógeno bacteriano en concreto con la enfermedad. Además, también se han asociado a ECN un gran número de mediadores inflamatorios. Uno de ellos en particular, el factor activador de las plaquetas, está implicado en el aumento de la permeabilidad de la mucosa, al favorecer la apoptosis del enterocito y comprometer las uniones estrechas intercelulares, lo que añade «más leña al fuego».

Típicamente, la ECN afecta al íleon terminal, al ciego y al colon derecho, si bien puede estar implicada cualquier parte del intestino delgado o grueso. El segmento se encuentra distendido, friable y congestivo (fig. 7.26) o puede tener una gangrena franca; es posible observar una perforación intestinal con peritonitis asociada. Microscópicamente, la necrosis coagulativa mucosa o transmural, la ulceración y la colonización bacteriana, así como las burbujas de gas en la submucosa, son características asociadas a ECN. Poco después del episodio agudo se pueden observar cambios reparadores, como la formación de un tejido de granulación y fibrosis.

La evolución clínica es bastante típica, con aparición de heces sanguinolentas, distensión abdominal y colapso circulatorio. Las radiografías abdominales con frecuencia muestran gas en la pared intestinal *(neumatosis intestinal)*. Cuando la ECN se detecta precozmente, es posible tratarla de forma conservadora, pero en muchos casos (20-60%) es preciso intervenir quirúrgicamente para proceder, por ejemplo, a la resección de los segmentos intestinales necróticos. La ECN se asocia a una tasa elevada de mortalidad perinatal; con frecuencia, los niños que sobreviven desarrollan adherencias post-ECN, debidas a la fibrosis provocada por el proceso de curación.

SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE (SMSL)

De acuerdo con el National Institute of Child Health and Human Development, **el *SMSL* se define como «una muerte súbita de un niño menor de 1 año de edad para la que no se encuentra ninguna explicación tras realizar una minuciosa investigación, incluidas una autopsia completa, la exploración del escenario de la muerte y la revisión de la historia clínica».** Es importante resaltar que muchos casos de muerte súbita del lactante tienen una base anatómica o bioquímica en la autopsia (tabla 7.7) y no se deberían catalogar como SMSL, sino como muerte súbita del lactante inesperada (MSLI). Los Centers for Disease Control and Prevention estiman que el SMSL representa aproximadamente la mitad de los casos de MSLI en EE. UU. Un aspecto del SMSL que no está recalcado en la definición es que el niño generalmente muere mientras está dormido –de ahí el término coloquial muerte en la cuna–. El SMSL es la principal causa de muerte entre el mes y el año de vida en los niños de EE. UU. y la tercera causa principal de muerte global en este grupo de edad, después de las anomalías congénitas y de las enfermedades por prematuridad o bajo peso al nacer. En el 90% de los casos, los niños son menores de 6 meses; la mayoría tienen entre 2 y 4 meses. El SMSL en un hermano aumenta 5 veces el riesgo relativo de esta entidad en los demás hermanos; *en estos casos se debe descartar siempre con mucha meticulosidad un maltrato infantil.*

Patogenia

El SMSL es un trastorno multifactorial, con una mezcla de factores contribuyentes en cada caso concreto. Se ha planteado una interacción de tres variables: 1) un lactante vulnerable; 2) un período de desarrollo crítico en el control homeostático, y 3) uno o más factores estresantes exógenos. Según este modelo, diversos factores hacen que el niño sea vulnerable a la muerte súbita durante un período crítico del desarrollo (es decir, del mes al año de vida). Estos factores de vulnerabilidad pueden ser atribuibles a los progenitores o al

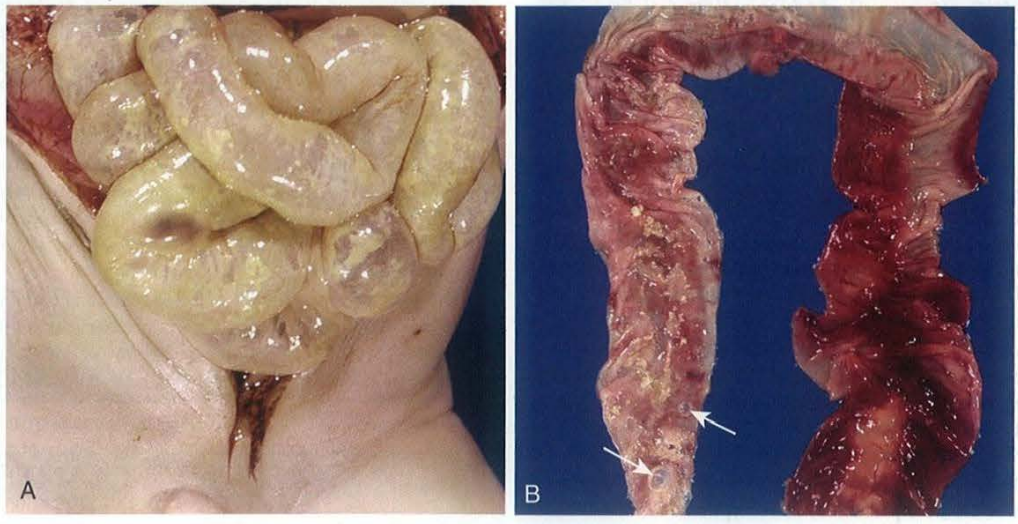


Figura 7.26 Enterocolitis necrosante. (A) Estudio post mórtem de un caso grave que muestra que todo el intestino delgado está muy distendido y peligrosamente adelgazado (generalmente esto implica una posible perforación). (B) La porción congestiva del íleon corresponde a las zonas de infartos hemorrágicos y necrosis transmural. Las burbujas de gas submucoso (neumatosis intestinal) pueden observarse en diversas áreas *(flechas)*.

booksmedicos.org

Tabla 7.7 Factores asociados al síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)

De los padres
Madre muy joven (< 20 años de edad)
Tabaquismo materno durante el embarazo
Consumo de drogas por *cualquiera* de los progenitores (especialmente marihuana por el padre y opiáceos, cocaína por la madre)
Intervalos entre gestaciones cortos
Cuidado prenatal ausente o tardío
Grupo socioeconómico bajo
Etnia afroamericana e india americana (factores socioeconómicos)
Del niño
Anomalías del tronco del encéfalo asociadas a defectos en el despertar y en el control cardiorrespiratorio
Prematuridad y/o bajo peso al nacer
Sexo masculino
Producto de un embarazo múltiple
SMSL en un hermano anterior
Antecedentes de infecciones respiratorias
Polimorfismos de línea germinal en los genes del sistema nervioso autónomo
Ambientales
Dormir boca abajo o de lado
Dormir sobre una superficie blanda
Hipertermia
Colecho durante los primeros 3 meses de vida
Anomalías post mórtem detectadas en casos de muerte súbita del lactante inesperada (MSLI)*
Infecciones
Miocarditis vírica
Bronconeumonía
Anomalías congénitas insospechadas
Estenosis aórtica congénita
Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar
Maltrato traumático del niño
Asfixia intencionada (infanticidio)
Defectos genéticos y metabólicos
Síndrome del QT largo (mutaciones de *SCN5A* y *KCNQ1*)
Trastornos de la oxidación de ácidos grasos (mutaciones de *MCAD, LCHAD, SCHAD*)
Miocardiopatía histiocitoide (mutaciones de *MTCYB*)
Respuesta inflamatoria anómala (deleciones parciales de *C4a* y *C4b*)

*El SMSL no es la única causa de MSLI, por el contrario, se trata de un *diagnóstico de exclusión*. En consecuencia, la realización de la autopsia a menudo revela resultados que explicarían la causa de una MSLI. Estrictamente hablando, esos casos *no* deberían denominarse SMSL.

C4, componente 4 del complemento; *KCNQI*, miembro de la subfamilia parecida a KQT del canal de potasio regulado por voltaje; *LCHAD*, 3-hidroxiacilcoenzima A deshidrogenasa de cadena larga; *MCAD*, acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena media; *MTCYB*, citocromo *b* mitocondrial; *SCHAD*, 3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa de cadena corta; *SN5A*, polipéptido α del canal de sodio regulado por voltaje de tipo V.

propio lactante, mientras que los factores estresantes exógenos se atribuyen al ambiente (v. tabla 7.7). Aunque se han propuesto diversos factores responsables del lactante vulnerable, *la hipótesis más convincente es que el SMSL se deba a un retraso en el desarrollo del control en el despertar y del control cardiorrespiratorio*. El tronco del encéfalo y, en concreto, el bulbo raquídeo tienen un papel clave en la respuesta de «despertar» del cuerpo ante un estímulo nocivo, como una hipercapnia episódica, la hipoxia y el estrés térmico que aparece durante el sueño. El sistema serotoninérgico (5-HT) del bulbo está implicado en estas respuestas de «excitación» y también en la regulación de otras funciones homeostáticas esenciales, como el impulso respiratorio, la presión arterial y los reflejos de las vías aéreas altas. Los trastornos en la transmisión de señales mediada por la serotonina en el tronco del encéfalo pueden ser la base del SMSL en algunos casos.

Entre las posibles *causas ambientales* destacan dormir en decúbito prono o sobre una superficie blanda y el estrés térmico, que posiblemente sean los factores de riesgo modificables de SMSL más importantes. Muchos estudios han demostrado de forma clara que el riesgo de SMSL aumenta en los lactantes que duermen en decúbito prono, lo que llevó a la **American Academy of Pediatrics a recomendar que los lactantes sanos duerman en supino. La campaña «Back to Sleep» ha conseguido reducir de forma notable la mortalidad por SMSL desde que se inició en 1994.** La postura de prono aumenta la vulnerabilidad del lactante a uno o más estímulos nocivos bien conocidos (hipoxia, hipercapnia y estrés térmico) durante el sueño. Además, el prono se asocia también a una menor respuesta al despertar en comparación con el supino.

Debe destacarse que el SMSL no es la única causa de muerte súbita inesperada en la lactancia. *Por tanto, es un diagnóstico de exclusión, que requiere una minuciosa exploración del escenario de la muerte y una examen post mórtem completo.* Este último puede mostrar una causa insospechada de muerte súbita en alrededor del 20% o más de los bebés con SMSL (v. tabla 7.7). Las causas más frecuentes de MSLI son las infecciones (p. ej., miocarditis vírica o bronconeumonía), seguidas de una anomalía congénita. Como resultado de los avances en los diagnósticos moleculares, se han identificado diversas causas genéticas de la MSLI. Por ejemplo, los trastornos de oxidación de ácidos grasos, caracterizados por defectos en las enzimas oxidativas de ácidos grasos mitocondriales, pueden ser responsables de alrededor del 5% de las muertes súbitas en la lactancia; de ellas, la más frecuente es la deficiencia de acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena media. Los análisis retrospectivos de los casos de SMSL también han mostrado mutaciones en los canales de sodio y potasio cardíacos, que provocan arritmias cardíacas caracterizadas por intervalos QT prolongados; estos son responsables de no más del 1% de las MSLI.

MORFOLOGÍA

Los estudios anatómicos han aportado hallazgos histológicos poco consistentes. El más frecuente de ellos son las **petequias múltiples** en la autopsia típica del SMSL (alrededor del 80% de los casos); estas generalmente se localizan en el timo, las vísceras, la pleura parietal y el epicardio. Los pulmones se encuentran congestionados y se evidencia ingurgitación vascular, con o sin **edema pulmonar,** en la mayoría de los casos. Sofisticados estudios de la morfometría han demostrado anomalías cuantitativas en el tronco del encéfalo, como **hipoplasia del núcleo arqueado** o una reducción sutil de poblaciones neuronales del tronco del encéfalo en varios casos; sin embargo, estas observaciones no son uniformes ni aplicables a la mayoría de las autopsias «rutinarias».

RESUMEN

SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

- El SMSL es una enfermedad de causa desconocida, definida por la muerte súbita de un niño menor de 1 año de edad que no tiene explicación tras realizar una minuciosa investigación, incluida una autopsia. La mayoría de los casos se producen entre los 2 y los 4 meses de edad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- La base más probable del SMSL es un retraso en el desarrollo de los reflejos de despertar y del control cardiorrespiratorio.
- Se han propuesto numerosos factores de riesgo ambientales, de los cuales el más aceptado es que el niño duerma boca abajo (de ahí el éxito de la campaña «Back to Sleep» para reducir el SMSL).

HIDROPESÍA FETAL

El término *hidropesía fetal* se refiere a la acumulación de líquido edematoso en el feto durante el crecimiento intrauterino. Las causas son múltiples; las más importantes se enumeran en la tabla 7.8. En el pasado, la causa más frecuente era la anemia hemolítica provocada por una incompatibilidad sanguínea del grupo Rh entre la madre y el feto (hidropesía inmunitaria), pero, gracias al éxito de la profilaxis de este trastorno durante el embarazo, otras causas de hidropesía no inmunitaria han pasado a ser las principales culpables. La acumulación de líquido puede ser bastante variable, desde un edema progresivo generalizado en el feto *(hidropesía fetal)*, una situación generalmente mortal, hasta procesos edematosos más localizados y menos marcados, como los derrames pleurales y peritoneales aislados o la acumulación de líquido en la parte posterior del cuello *(higroma quístico)*, que, con frecuencia, son compatibles con la vida (fig. 7.27). En primer lugar, se describe el mecanismo de la hidropesía inmunitaria, seguido por otras importantes causas de hidropesía fetal.

Tabla 7.8 Principales causas de hidropesía fetal*

Cardiovasculares
Malformaciones
Taquiarritmia
Insuficiencia cardíaca de alto gasto
Cromosómicas
Síndrome de Turner
Trisomía 21, trisomía 18
Causas torácicas
Malformación adenomatoide quística
Hernia diafragmática
Anemia fetal
α-talasemia homocigótica
Parvovirus B19
Hidropesía inmunitaria (Rh y ABO)
Gestación gemelar
Transfusión gemelo-gemelo
Infección (excluyendo parvovirus)
Citomegalovirus
Sífilis
Toxoplasmosis
Malformaciones del aparato genitourinario
Tumores
Trastornos genéticos/metabólicos

*La causa de hidropesía fetal puede ser indeterminada («idiopática») en hasta el 20% de los casos.
Datos tomados de Machin GA: Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barness E, et al, editors: *Potter's pathology of the fetus, infant, and child,* St. Louis, 2007, Mosby, pp 33.

Figura 7.27 Hidropesía fetal. (A) Acumulación generalizada de líquido en el feto. (B) Acumulación de líquido, sobre todo de forma prominente en los tejidos blandos del cuello. Esta entidad se ha denominado *higroma quístico.* Los higromas quísticos se observan característicamente con, pero no exclusivamente, anomalías cromosómicas constitucionales como el cariotipo 45,X. *(Por cortesía de la Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)*

booksmedicos.org

Hidropesía inmunitaria

La hidropesía inmunitaria se produce por una enfermedad hemolítica en el recién nacido inducida por anticuerpos, provocada por una incompatibilidad del grupo sanguíneo entre la madre y el feto. Esta incompatibilidad se produce cuando este último hereda determinantes antigénicos de eritrocitos del padre que son extraños para la madre. Los antígenos más frecuentes que producen una hemólisis clínicamente significativa son antígenos del factor Rh y de los grupos sanguíneos ABO. De los diversos antígenos incluidos en el sistema Rh, únicamente el antígeno D es una causa principal de incompatibilidad Rh. Los eritrocitos fetales pueden llegar a la circulación materna durante el último trimestre del embarazo, cuando el citotrofoblasto ya no supone una barrera, o durante el propio nacimiento del niño (hemorragia fetomaterna). La madre entonces se sensibiliza frente a antígenos extraños y produce anticuerpos que, en embarazos posteriores, pueden atravesar libremente la placenta hacia el feto y provocar la destrucción de los eritrocitos. Una vez iniciada la hemólisis inmunitaria, se desarrolla una anemia progresiva en el feto, con las consiguientes isquemia tisular, insuficiencia cardíaca intrauterina y acumulación periférica de líquido (edema). Como se describe más adelante, la insuficiencia cardíaca puede ser la vía final común por la cual se produce edema en muchas otras causas de hidropesía no inmunitaria.

Diversos factores influyen en la respuesta inmunitaria frente a los eritrocitos fetales con Rh positivo que alcanzan la circulación materna:

- La incompatibilidad ABO concurrente protege a la madre frente a la inmunización Rh, dado que los eritrocitos fetales se revisten precozmente de isohemaglutininas (anticuerpos anti-A o anti-B preformados) y son eliminados de la circulación materna.
- La respuesta de anticuerpos depende de la dosis de antígeno inmunizante; por tanto, la enfermedad hemolítica se desarrolla únicamente cuando la madre ha experimentado una hemorragia transplacentaria importante (> 1 ml de eritrocitos Rh positivos).
- El isotipo del anticuerpo es importante, dado que la inmunoglobulina G (IgG) (pero no la IgM) puede atravesar la placenta. La exposición inicial a antígenos Rh provoca la formación de anticuerpos IgM, por lo cual la enfermedad por incompatibilidad Rh es muy infrecuente con el primer embarazo. La exposición ulterior durante el segundo o tercer embarazo generalmente provoca una respuesta de anticuerpos IgG.

La observación del papel de una sensibilización previa en la patogenia de la enfermedad hemolítica por Rh en el recién nacido ha llevado al control terapéutico de la misma. En la actualidad, se administra a las madres Rh negativas la inmunoglobulina Rh (RhIg) a las 28 semanas y a las 72 h del parto de un hijo Rh positivo. La RhIg enmascara los sitios antigénicos de los eritrocitos fetales que han pasado a la circulación materna durante el parto, previniendo de este modo la sensibilización a largo plazo frente a los antígenos Rh.

Como resultado del gran éxito conseguido en la prevención de la hemólisis por incompatibilidad Rh, la incompatibilidad ABO fetomaterna es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hemolítica inmunitaria del recién nacido. Aunque la incompatibilidad ABO ocurre aproximadamente en el 20-25% de los embarazos, solo una pequeña fracción de los niños desarrollarán hemólisis ulterior y, por lo general, es un trastorno mucho más leve que la incompatibilidad Rh. En parte, es posible explicar la evolución menos grave de la enfermedad por la expresión de antígenos A y B en muchas células distintas de los eritrocitos, que se comportan como una esponja frente al anticuerpo transferido. La enfermedad hemolítica ABO ocurre casi exclusivamente en niños del grupo A o B que nacen de madres del grupo sanguíneo O. Las isohemaglutininas normales anti-A y anti-B en las madres del grupo O suele ser del tipo IgM, por tanto no atraviesan la placenta. Sin embargo, por razones no bien comprendidas, algunas mujeres del grupo O tienen anticuerpos IgG frente a los antígenos A o B (o ambos) incluso sin sensibilización previa. Por tanto, el primer recién nacido puede estar afectado. No existe un método eficaz de prevención de la enfermedad hemolítica debida a una incompatibilidad ABO.

Hidropesía no inmunitaria

Las principales causas de hidropesía no inmunitaria son las asociadas a trastornos cardiovasculares, anomalías cromosómicas y anemia fetal.

- Los *trastornos cardiovasculares estructurales y las anomalías funcionales* (es decir, arritmias) pueden producir insuficiencia cardíaca intrauterina e hidropesía. Entre las anomalías cromosómicas, las asociadas a hidropesía fetal son el cariotipo 45,X (síndrome de Turner), y las trisomías 21 y 18; generalmente, la base de esta complicación es la presencia de defectos cardíacos subyacentes, aunque en el síndrome de Turner puede haber anomalías del drenaje linfático en el cuello que provocan una acumulación de líquido en la parte posterior del cuello (lo que da lugar a *higroma quístico*).
- Las *anemias fetales* por causas diferentes a la incompatibilidad Rh o ABO también producen hidropesía. De hecho, en algunas partes del mundo (p. ej., sudeste asiático), probablemente la causa más frecuente de hidropesía fetal sea una anemia fetal grave provocada por una α-talasemia homocigótica.
- La *infección transplacentaria* por el parvovirus B19 cada vez se reconoce más como una causa importante de hidropesía fetal. El virus penetra en los precursores eritrocíticos (normoblastos), donde se replica. La consiguiente lesión celular produce la muerte de los normoblastos y anemia aplásica. Se pueden observar inclusiones intranucleares de parvovirus en precursores eritrocíticos circulantes y de la médula ósea (fig. 7.28).

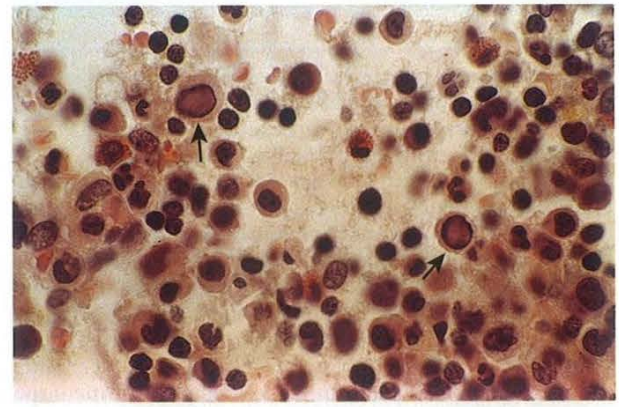


Figura 7.28 Médula ósea de un niño infectado con el parvovirus B19. Las *flechas* señalan dos precursores eritroides con inclusiones intranucleares homogéneas grandes y un ribete periférico de cromatina residual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La base de la hidropesía en la anemia fetal de causa inmunitaria y no inmunitaria es la isquemia tisular con disfunción miocárdica secundaria y fallo circulatorio. Además, puede producirse insuficiencia hepática secundaria, con pérdida de la función sintética que contribuye a la hipoalbuminemia, a la disminución de la presión osmótica plasmática y al edema.

MORFOLOGÍA

Los hallazgos anatómicos en fetos con acumulación de líquido intrauterino varían en función de la gravedad de la enfermedad y de la causa subyacente. Como se ha citado antes, la **hidropesía fetal** representa la manifestación más grave y generalizada (v. fig. 7.27), y pueden producirse edemas de menor grado, como un derrame pleural aislado o peritoneal, o la acumulación de líquido en la parte posterior del cuello. En consecuencia, el embarazo puede terminar en aborto, o los niños pueden morir en los primeros pocos días de vida o recuperarse de forma completa. La presencia de características dismórficas sugiere anomalías cromosómicas constitucionales subyacentes; la exploración post mórtem puede mostrar un defecto cardíaco. En la hidropesía asociada a anemia fetal, tanto el feto como la placenta están característicamente pálidos; en la mayoría de los casos, el hígado y el bazo se encuentran agrandados por la **insuficiencia cardíaca** y la congestión. Además, la médula ósea muestra una hiperplasia compensadora de precursores eritroides (una excepción importante es la anemia aplásica asociada a parvovirus) y una **hematopoyesis extramedular** presente en el hígado, en el bazo y, posiblemente, en otros tejidos como los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos e incluso el corazón (fig. 7.29). El incremento de la actividad hematopoyética produce, en sangre periférica, un gran número de normoblastos y eritroblastos aún más inmaduros **(eritroblastosis fetal).**

La presencia de hemólisis por incompatibilidad Rh o ABO se asocia a complicaciones adicionales por el incremento de la bilirrubina circulante debida a la rotura de eritrocitos. El SNC puede resultar dañado cuando la hiperbilirrubinemia es importante (generalmente superior a 20 mg/dl en niños a término e incluso menor en los prematuros). La bilirrubina no conjugada circulante pasa al encéfalo, donde, aparentemente, produce un efecto tóxico. Los ganglios basales y el tronco del encéfalo son especialmente sensibles al depósito de pigmento de bilirrubina, que produce una coloración amarillenta característica en el parénquima (**ictericia nuclear** o **kernicterus**) (fig. 7.30).

Curso clínico

El reconocimiento precoz de la hidropesía fetal es obligatorio, porque incluso los casos más graves se pueden recuperar si se realiza un tratamiento rápido. La hidropesía inmunitaria secundaria a una incompatibilidad Rh se puede predecir con bastante precisión, porque su gravedad se correlaciona con un aumento rápido de los títulos de anticuerpos Rh durante el embarazo. La identificación antenatal y el tratamiento de los fetos de riesgo se han facilitado por la amniocentesis y la introducción de la obtención de muestras de vellosidades coriónicas y sangre fetal. La prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs directa) (v. capítulo 12) con sangre del cordón fetal obtiene resultado positivo cuando los eritrocitos se encuentran revestidos por el anticuerpo materno. Además, la clonación del gen *RHD* ha llevado a tratar de determinar el estado de Rh fetal mediante la secuenciación del ADN libre en la sangre materna. Cuando

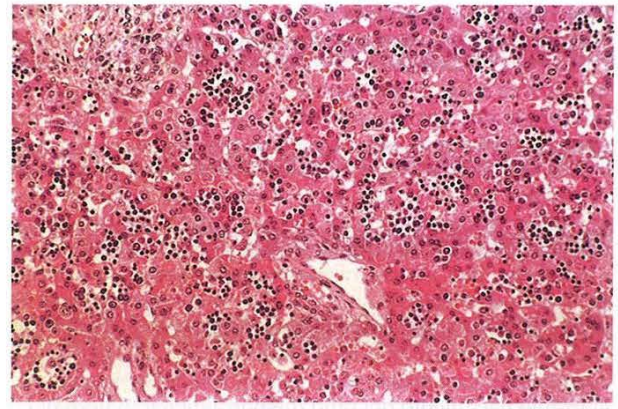


Figura 7.29 Hay numerosos islotes de hematopoyesis extramedular *(células pequeñas azules)* dispersos entre hepatocitos maduros en esta preparación histológica de un recién nacido con hidropesía fetal no inmunitaria.

se identifican, los casos de hemólisis intrauterina grave pueden tratarse con transfusiones intravasculares fetales a través del cordón umbilical y adelantamiento del parto. Después del nacimiento, la fototerapia es útil, dado que la luz visible convierte la bilirrubina a dipirroles que pueden ser excretados fácilmente. Como ya se ha descrito, en la gran mayoría de los casos, la administración de RhIg a la madre puede prevenir que se produzcan hidropesías inmunitarias en embarazos posteriores. La enfermedad hemolítica del grupo ABO es más difícil de predecir, aunque puede anticiparse con facilidad si existe incompatibilidad sanguínea entre el padre y la madre, así como con las determinaciones de hemoglobina y bilirrubina en el recién nacido vulnerable. No hace falta decir que, en circunstancias mortales de hidropesía fetal, es imprescindible hacer una minuciosa exploración post mórtem para determinar la causa y excluir la posibilidad de una anomalía cromosómica, en ocasiones recidivante.

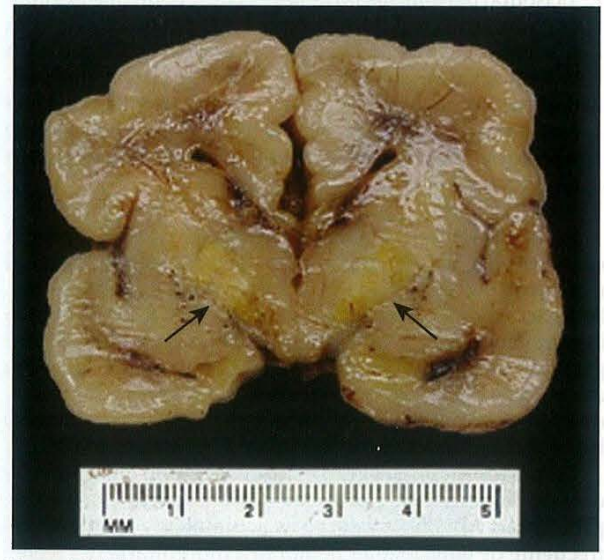


Figura 7.30 Ictericia nuclear. La hiperbilirrubinemia grave en el período neonatal (p. ej., secundaria a una hidrólisis inmunitaria) provoca un depósito de pigmento de bilirrubina *(flechas)* en el parénquima cerebral. Esto se produce porque la barrera hematoencefálica está menos desarrollada en el período neonatal que en la edad adulta. Los niños que sobreviven desarrollan secuelas neurológicas a largo plazo.

booksmedicos.org

RESUMEN

HIDROPESÍA FETAL

- La hidropesía fetal consiste en la acumulación de líquido edematoso en el feto durante el crecimiento intrauterino.
- El grado de acumulación de líquido es variable, desde formas de hidropesía fetal generalizada a higromas quísticos localizados.
- Las causas más frecuentes de hidropesía fetal son no inmunitarias (anomalías cromosómicas, trastornos cardiovasculares y anemia fetal), mientras que la hidropesía inmunitaria cada vez es menos frecuente, gracias a la profilaxis frente a anticuerpos Rh.
- La eritroblastosis fetal (precursores eritroides inmaduros circulantes) es un hallazgo característico en la hidropesía asociada a anemia fetal.
- La hiperbilirrubinemia inducida por la hemólisis puede provocar una toxicidad por bilirrubina (ictericia nuclear) en los ganglios basales y el tronco del encéfalo, sobre todo en niños prematuros.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES EN LA LACTANCIA Y LA INFANCIA

Las neoplasias malignas son la segunda causa más frecuente de muerte en niños de 4 a 14 años; únicamente los accidentes se producen con mayor frecuencia. Los tumores benignos son incluso más habituales que los cánceres.

Morfológicamente, a veces es difícil secretar los verdaderos tumores de las lesiones seudotumorales en lactantes y niños. En este contexto, se deben diferenciar dos categorías especiales de lesiones seudotumorales:

- La *heterotopia, o coristoma,* consiste en la presencia de células o tejidos microscópicamente normales en localizaciones anómalas. Ejemplos de ello son «restos» de tejido pancreático encontrados en la pared del estómago o en el intestino delgado, o pequeñas masas de células suprarrenales encontradas en los riñones, pulmones, ovarios u otras localizaciones. Los restos heterotópicos suelen tener poca importancia, pero pueden confundirse clínicamente con neoplasias.
- El *hamartoma* es el crecimiento focal excesivo de células y tejidos nativos al órgano en el que se originan. Aunque los elementos celulares son maduros e idénticos a los encontrados en el resto del órgano, no tienen la arquitectura normal del tejido circundante. La distinción entre el hamartoma y una neoplasia benigna suele ser tenue e interpretada de forma diversa. Los hemangiomas, linfangiomas, rabdomiomas cardíacos y adenomas hepáticos son considerados hamartomas por algunos médicos y verdaderas neoplasias por otros.

Neoplasias benignas

Prácticamente, cualquier neoplasia puede producirse en el grupo de edad pediátrica, pero tres –hemangiomas, linfangiomas y teratomas– merecen una especial mención aquí.

Los *hemangiomas* son las neoplasias más frecuentes de la lactancia. Pueden encontrarse tanto hemangiomas cavernosos como capilares (v. capítulo 10), aunque estos últimos suelen ser más celulares que en los adultos y, por tanto, aparentemente pueden tener un aspecto más preocupante. En los niños, la mayoría de los hemangiomas se localizan en la piel, sobre todo en la cara y en el cuero cabelludo, donde producen masas irregulares de planas a elevadas de color rojo azulado; las lesiones grandes y planas se denominan *manchas en vino de Oporto.* Los hemangiomas pueden aumentar de tamaño conforme el niño va creciendo, pero en la mayoría de los casos desaparecen espontáneamente (fig. 7.31). La gran mayoría de los hemangiomas superficiales no tienen más que una importancia estética; rara vez pueden ser manifestaciones de una enfermedad hereditaria asociada a un trastorno de órganos internos, como el síndrome de von Hippel-Lindau (v. capítulo 10). Un subgrupo de hemangiomas cavernosos del SNC se presenta en agregados familiares. Las familias afectadas son portadoras de mutaciones de uno de tres genes de *malformación cavernosa cerebral* (MCC).

Los linfangiomas representan la contrapartida linfática de los hemangiomas. Microscópicamente, se caracterizan por quistes y espacios cavernosos revestidos por células endoteliales y rodeados por agregados linfoides; los espacios suelen contener un líquido pálido. Pueden aparecer en la piel pero, de forma más importante, también se encuentran en zonas más profundas del cuello, en la axila, en el mediastino y en el retroperitoneo. Aunque histológicamente son benignos, tienden a aumentar de tamaño después del nacimiento y pueden invadir estructuras mediastínicas o troncos nerviosos en la axila.

Los teratomas pueden ser lesiones quísticas benignas y bien diferenciadas (teratomas maduros), lesiones de potencial maligno indeterminado (teratomas inmaduros) o

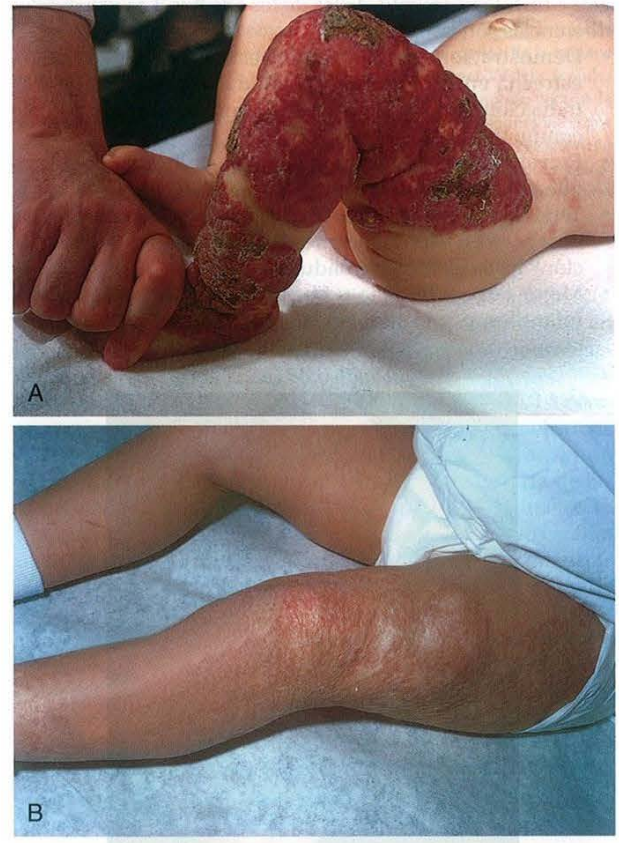


Figura 7.31 Hemangioma capilar congénito en el momento del nacimiento (A) y a los 2 años de edad (B) después de que la lesión haya sufrido una regresión espontánea. *(Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lesiones francamente malignas (que se suelen mezclar con otros componentes de los tumores de células germinales, como el del seno endodérmico). Los teratomas sacrococcígeos son los tumores de células germinales más frecuentes en la infancia, responsables del 40% o más de los casos (fig. 7.32). En vista de la superposición de mecanismos subyacentes en las malformaciones congénitas y la oncogenia, es interesante que aproximadamente el 10% de los teratomas sacrococcígeos se asocien a anomalías congénitas, principalmente defectos en el intestino posterior y en la región cloacal, y otros defectos de la línea media (p. ej., meningocele, espina bífida) que no son debidos a efectos locales del tumor. Aproximadamente el 75% de estos tumores son teratomas maduros, con una evolución benigna, y alrededor del 12% se diagnostican erróneamente como malignos y letales (v. capítulo 18). Los restantes se denominan teratomas inmaduros y su potencial maligno se correlaciona con la cantidad de elementos tisulares inmaduros presentes. La mayoría de los teratomas benignos se encuentran en lactantes pequeños (menos de 4 meses), mientras que las lesiones malignas se observan en niños algo mayores.

Neoplasias malignas

Entre los órganos afectados con mayor frecuencia por neoplasias malignas en la lactancia y la infancia están el sistema hematopoyético, el tejido nervioso y los tejidos blandos (tabla 7.9). Esto contrasta claramente con los adultos, en los cuales las formas más frecuentes son los tumores epiteliales del pulmón, del corazón, de la próstata y del colon. Las neoplasias malignas de la lactancia y la infancia difieren, biológica e histológicamente, de las de los adultos. Las principales diferencias son las siguientes:

- Demostración relativamente frecuente de una relación estrecha entre el desarrollo anómalo (teratogenia) y la inducción tumoral (oncogenia), lo que sugiere un defecto común de las células madre.
- Prevalencia de anomalías genéticas o síndromes familiares que predisponen al cáncer.
- Tendencia a mostrar neoplasias fetales y neonatales que desaparecen espontáneamente o sufren una «diferenciación» hacia elementos maduros.
- Mejor supervivencia o curación de muchos tumores infantiles, por lo cual, en la actualidad, se presta mayor atención a intentar minimizar los efectos adversos tardíos de la quimioterapia y la radioterapia en los supervivientes, incluido el desarrollo de neoplasias secundarias.

Figura 7.32 Teratoma sacrococcígeo. Obsérvese el tamaño de la lesión en comparación con el del bebé.

Tabla 7.9 Neoplasias malignas frecuentes en la lactancia y la infancia

0-4 años	5-9 años	10-14 años
Leucemia	Leucemia	Carcinoma hepatocelular
Retinoblastoma	Retinoblastoma	Sarcoma de tejidos blandos
Neuroblastoma	Neuroblastoma	Sarcoma osteógeno
Tumor de Wilms	Carcinoma hepatocelular	Carcinoma tiroideo
Hepatoblastoma	Sarcoma de tejidos blandos	Linfoma de Hodgkin
Sarcoma de tejidos blandos (especialmente rabdomiosarcoma)	Tumor de Ewing	
Teratomas	Tumores del SNC	
Tumores del SNC	Linfoma	

SNC, sistema nervioso central.

Histológicamente, muchas neoplasias pediátricas malignas son únicas. En general, suelen tener un aspecto microscópico primitivo *(embrionario)* más que pleomorfo-anaplásico y frecuentemente muestran características de organogenia específica del lugar del origen del tumor. **Dado su aspecto histológico primitivo, muchos tumores infantiles han sido denominados, en conjunto, tumores de células azules, pequeñas y redondas.** Estos tumores se caracterizan por sábanas de células con núcleos pequeños y redondeados e incluyen el neuroblastoma, el linfoma, el rabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing (tumor neuroectodérmico periférico) y algunos casos de tumor de Wilms. Generalmente, existen suficientes características diferenciales para realizar un diagnóstico definitivo a partir del estudio histológico únicamente, pero los estudios moleculares cada vez son más útiles, tanto para el diagnóstico como para establecer el pronóstico de los cánceres infantiles. A continuación, se describen tres tumores frecuentes (neuroblastoma, retinoblastoma y tumor de Wilms) para resaltar las diferencias entre los tumores pediátricos y los del adulto.

Neuroblastoma

El término neuroblástico se aplica a tumores de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal que proceden de células primitivas de la cresta neural que pueblan estas localizaciones; el neuroblastoma es la forma más importante de esta familia. Es la segunda neoplasia sólida más frecuente en la infancia después de los tumores cerebrales y es responsable del 7-10% de todos los observados en la población pediátrica, así como de al menos el 50% de las neoplasias diagnosticadas en la lactancia. Los neuroblastomas tienen varias características diferenciales en su evolución natural, incluidas una regresión espontánea y una maduración espontánea o inducida por la terapia. La mayoría se producen de forma esporádica, pero el 1-2% de los casos son familiares, con transmisión autosómica dominante, y en estos casos las neoplasias pueden afectar tanto a las glándulas suprarrenales como a múltiples localizaciones autónomas primarias. Recientemente, se ha vinculado las mutaciones de las líneas germinales del gen de la cinasa del linfoma anaplásico *(ALK)* a la predisposición familiar al neuroblastoma. Las mutaciones somáticas de *ALK* con ganancia de función también se observan en el 8-10% de los neuroblastomas esporádicos y son marcadores de un mal pronóstico. Se están realizando ensayos clínicos con inhibidores de la tirosina cinasa ALK mutada.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

En la infancia, alrededor del 40% de los neuroblastomas se originan en la **médula suprarrenal.** El resto se producen en cualquier localización de la cadena simpática, las más frecuentes de las cuales son la región paravertebral del abdomen (25%) y el mediastino posterior (15%). Macroscópicamente, los neuroblastomas varían en tamaño desde nódulos diminutos asintomáticos (lesiones *in situ*) a grandes masas que pesan más de 1 kg. Los neuroblastomas *in situ* son 40 veces más frecuentes que los tumores con síntomas clínicos. La gran mayoría de estas lesiones silentes desaparecen espontáneamente y solo dejan un foco de fibrosis o calcificación en el adulto. Algunos neuroblastomas están claramente delimitados por una seudocápsula fibrosa, pero otros son infiltrantes e invaden estructuras circundantes, incluidos los riñones, las venas renal y cava, y la cubierta de la aorta. Al corte, están compuestos por un tejido blando y grisáceo parecido al cerebro. Los tumores grandes tienen zonas de necrosis, quistes blandos y hemorragias.

Histológicamente, los neuroblastomas clásicos están compuestos por pequeñas células de aspecto primitivo con núcleos oscuros, poco citoplasma y bordes celulares poco definidos que crecen en sábanas sólidas (fig. 7.33A). Son prominentes la actividad mitótica, la rotura nuclear («cariorrexis») y el pleomorfismo. El fondo tumoral con frecuencia muestra un material fibrilar eosinófilo (neurópilo) que se corresponde con prolongaciones neuríticas de neuroblastos primitivos. Típicamente, pueden encontrarse las denominadas **seudorrosetas de Homer-Wright,** en las cuales las células tumorales se encuentran distribuidas de forma concéntrica alrededor de espacios centrales llenos de neurópilo (la ausencia de una luz central real explica su denominación con el prefijo *seudo-*). Otras características útiles son la detección inmunohistoquímica de marcadores neuronales, como la **enolasa neuronal específica** y la demostración ultraestructural de pequeños gránulos secretores que contienen catecolaminas rodeados de membrana citoplásmica.

Algunas neoplasias muestran signos de **maduración,** ya sea espontánea o inducida por tratamiento. Las células más grandes que contienen abundante citoplasma con grandes núcleos vesiculares y nucléolos prominentes representan **células ganglionares** en diversos estadios de maduración, y pueden encontrarse en los tumores, mezclados con neuroblastos primitivos **(ganglioneuroblastoma).** Incluso las lesiones mejor diferenciadas contienen muchas más células grandes similares a las ganglionares maduras en ausencia de neuroblastos residuales; estas neoplasias merecen la denominación de ***ganglioneuromas*** (fig. 7.33B). La maduración de los neuroblastos hacia células ganglionares generalmente se acompaña de la presencia de células de Schwann.

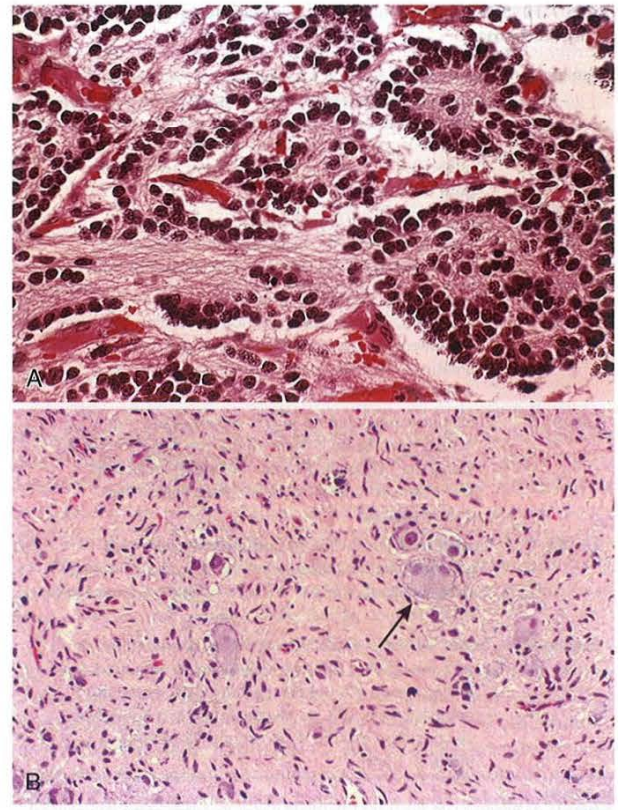


Figura 7.33 (A) Neuroblastoma. Este tumor está compuesto por células pequeñas incluidas en una matriz finamente fibrilar (neurópilo). En la esquina superior derecha, se observa una seudorroseta de Homer-Wright (células tumorales distribuidas de forma concéntrica alrededor de un núcleo central de neurópilo). (B) Los ganglioneuromas, que aparecen de forma espontánea o por maduración inducida por tratamiento de un neuroblastoma, se caracterizan por agregados de grandes células ganglionares con núcleos vesiculosos y citoplasmas eosinófilos abundantes *(flecha)*. En el estroma se encuentran células fusiformes de Schwann.

Curso clínico y pronóstico

Muchos factores influyen en el pronóstico, pero el más importante es el estadio del tumor y la edad del paciente.

- La *estadificación de los neuroblastomas* (tabla 7.10) tiene una gran importancia para establecer un pronóstico. Se debe prestar especial atención al estadio 4S (S, del inglés *special*, «especial»), dado que la evolución de estos pacientes es excelente, a pesar de la diseminación de la enfermedad. Como se especifica en la tabla 7.10, el tumor principal se clasificará en estadios 1 o 2, exceptuando si hay metástasis, que están limitadas al hígado, a la piel y a la médula ósea, sin afectación ósea. Los niños con tumores en estadio 4S tienen un pronóstico excelente con tratamiento mínimo y no es infrecuente que las neoplasias primarias o metastásicas muestren una regresión espontánea. La base biológica de este comportamiento no está clara. Por desgracia, la mayor parte de los niños (60-80%) debutan con enfermedad en estadios 3 o 4 y solo un 20-40% lo hacen como neuroblastomas en estadios 1, 2A, 2B o 4S.
- *La edad es otro importante determinante del pronóstico.* La perspectiva para los niños menores de 18 meses es mucho más favorable que para los mayores que se encuentran en un estadio comparable de la enfermedad. La mayoría de las neoplasias diagnosticadas en niños durante los primeros 18 meses de vida se encuentran en estadios 1 o 2, o en estadio 4S (categoría de riesgo «bajo» en la tabla 7.10), mientras que las neoplasias de los niños mayores forman parte de las categorías de riesgo «intermedio» o «alto».
- La *histología* es una variable pronóstica independiente en los tumores neuroblásticos. La presencia de estroma de Schwann y diferenciación gangliocítica es indicativa de un pronóstico favorable.
- La *amplificación del oncogén MYCN* influye mucho en el pronóstico. *MYCN* se localiza en el brazo corto distal del cromosoma 2. Existe una amplificación de *MYCN* aproximadamente en un 25-30% de los tumores primarios, la mayoría con enfermedad en estadio avanzado. Cuanto mayor sea el número de copias, peor será el pronóstico. La amplificación de *MYCN* no se manifiesta desde un punto de vista del cariotipo en el sitio 2p23-p24 residente, sino más bien

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

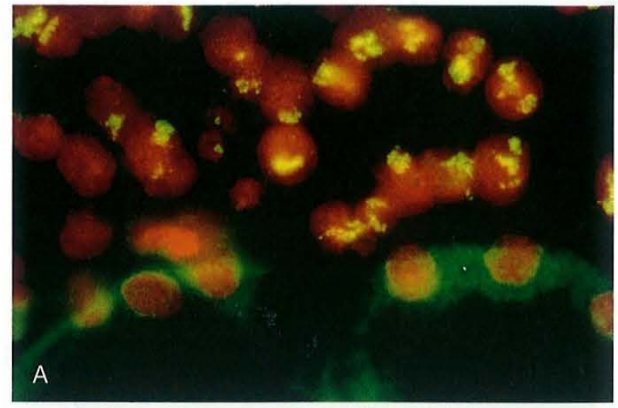
Tabla 7.10 Sistema internacional de estadificación de los neuroblastomas

Estadio 1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con o sin enfermedad microscópica residual; ganglios linfáticos no adheridos homolaterales representativos negativos para células tumorales (los ganglios adheridos al tumor primario pueden ser positivos para el tumor)
Estadio 2A	Tumor localizado con resección macroscópica incompleta; ganglios linfáticos homolaterales no adheridos negativos para tumor microscópicamente
Estadio 2B	Tumor localizado, con o sin resección macroscópica completa, ganglios linfáticos homolaterales no adheridos positivos para tumor; ganglios linfáticos contralaterales agrandados negativos microscópicamente para tumor
Estadio 3	Tumor unilateral que no puede ser resecado y que infiltra más allá de la línea media con o sin afectación ganglionar regional; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios linfáticos regionales contralaterales
Estadio 4	Cualquier tumor primario con diseminación a los ganglios linfáticos distantes, a los huesos, a la médula ósea, al hígado, a la piel y/u otros órganos (a excepción de lo definido para el estadio 4S)
Estadio 4S	Tumor primario localizado (como se define en los estadios 1, 2A o 2B) con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea (< 10% de células neoplásicas; > 10% de afectación de la médula ósea se considera estadio 4); el estadio 4S se limita a niños < 1 año

S, especial.
Adaptado de Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the international neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment, *J Clin Oncol* 11:1466, 1993.

como cromosomas dobles diminutos extracromosómicos o regiones de tinción homogénea en otros cromosomas (fig. 7.34). **La amplificación de *MYCN* es actualmente la alteración genética más importante para la estratificación del riesgo de los tumores neuroblásticos y determina de forma automática que se trata de una lesión de riesgo «alto» independientemente de la edad o el estadio.**

- La ploidía del ADN es otro factor pronóstico, de forma que los tumores hiperdiploides (con ganancias de cromosomas completos) presentan un pronóstico más favorable que los tumores que casi son diploides. Este último grupo, aunque en número absoluto se encuentran cerca de la diploidía, suelen tener múltiples reordenamientos estructurales entre y dentro de los cromosomas, que pueden asociarse a alteraciones moleculares negativas, como la amplificación de *MYCN*.
- Aunque la edad, el estadio, la situación de *MYCN* y la ploidía se emplean en la clínica para valorar el pronóstico, se han identificado muchas otras alteraciones moleculares «experimentales» que pueden tener también connotaciones pronósticas o ser posibles candidatos a tratamientos dirigidos. Por ejemplo, la expresión de TrkA, un receptor de alta afinidad del factor de crecimiento nervioso y que sugiere diferenciación a estirpe de células ganglionares simpáticas, se asocia a buen pronóstico. Además de las amplificaciones de *MYCN* y las mutaciones de *ALK* (estas últimas aparecen en ~10% de los casos), los neuroblastomas *de novo* suelen tener pocas mutaciones repetidas en «puntos calientes». Sin embargo, un alto porcentaje de neuroblastomas recidivados (> 75%) presentan mutaciones de la vía de transmisión de señales RAS-MAP cinasa, lo que sugiere que es posible tratar de antagonizar estas lesiones con los tratamientos específicos frente a esta vía oncógena.



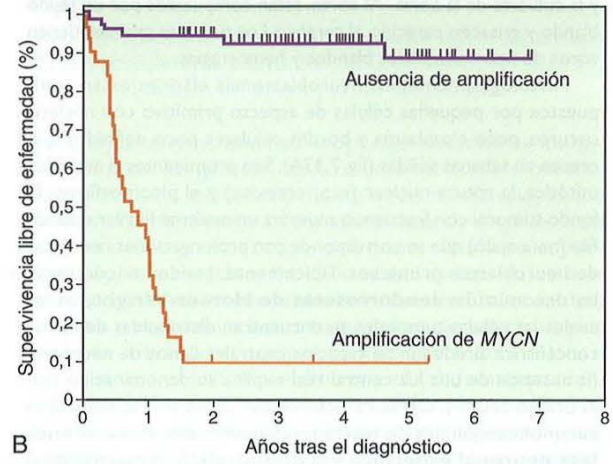


Figura 7.34 (A) FISH con una sonda cósmida marcada con fluoresceína para *MYCN* en un corte de tejido que corresponde a un neuroblastoma unido al riñón. Obsérvense las células del neuroblastoma en la mitad superior de la imagen con extensas áreas de tinción *(verde-amarillento)*; esas se corresponden con *MYCN* amplificado en forma de regiones de tinción homogénea. Las células epiteliales del túbulo renal en la mitad inferior de la fotografía no muestran tinción nuclear con tinción citoplásmica de fondo *(verde)*. (B) Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los lactantes menores de 1 año con neuroblastoma metastásico. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de los lactantes cuyos tumores no tenían la amplificación de *MYCN* fue de un 93%, que contrasta con un 10% en los que presentaron esta amplificación. *(A, por cortesía del Dr. Timothy Triche, Children's Hospital, Los Angeles, California; B, reproducida con autorización de Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma,* Nat Rev Cancer *3:203–216, 2003.)*

Generalmente, los niños menores de 2 años con neuroblastomas tienen un abdomen prominente provocado por la masa abdominal, fiebre y pérdida de peso. En niños mayores, los neuroblastomas pueden pasar desapercibidos hasta que las metástasis provocan hepatomegalia, ascitis y dolor óseo. Los neuroblastomas pueden metastatizar ampliamente por diseminación hematógena o linfática, sobre todo al hígado, a los pulmones y a los huesos, además de a la médula ósea. En neonatos, los neuroblastomas diseminados pueden presentarse con múltiples metástasis cutáneas con una decoloración azulada profunda en la piel (ganándose el desafortunado apelativo de «bebé en pastel de arándanos»). Alrededor del 90% de los neuroblastomas producen catecolaminas, independientemente de su localización (similar a las catecolaminas asociadas a feocromocitomas), que representan una característica diagnóstica importante (es decir, concentraciones sanguíneas elevadas de catecolaminas y concentraciones urinarias elevadas de metabolitos de catecolaminas como el ácido

booksmedicos.org

vainillilmandélico [VMA] y el ácido homovainíllico [HVA]). Independientemente de la producción de catecolaminas, la hipertensión es mucho menos frecuente en estas neoplasias que en los feocromocitomas (v. capítulo 20).

RESUMEN

NEUROBLASTOMA

- Los neuroblastomas y los tumores relacionados se originan en las células derivadas de la cresta neural en los ganglios simpáticos y la médula suprarrenal.
- Los neuroblastomas son neoplasias indiferenciadas, mientras que los ganglioneuroblastomas y los ganglioneuromas muestran diferenciación (estroma de Schwann y células ganglionares). Las seudorrosetas de Homer-Wright son características de los neuroblastomas.
- Los factores pronósticos más importantes son la edad, el estadio tumoral y la amplificación del *MYCN* y la ploidía; los niños menores de 18 meses generalmente tienen un mejor pronóstico que los mayores, mientras que aquellos con un tumor en un estadio avanzado o con amplificación del *MYCN* tienen peor pronóstico. Un elevado porcentaje de neuroblastomas recidivados tienen mutaciones de la vía RAS-MAP cinasa.
- Los neuroblastomas secretan catecolaminas, cuyos metabolitos (VMA/HVA) pueden utilizarse para el cribado de pacientes.

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el proceso maligno intraocular primario más frecuente en niños. Su genética molecular se ha descrito anteriormente (v. capítulo 6). Aproximadamente el 40% de estos tumores se asocian a una mutación del gen *RB* en células germinales y, por tanto, son hereditarios. El 60% restante aparecen de forma esporádica y tienen mutaciones somáticas del gen *RB*. Los casos familiares se asocian normalmente al desarrollo de tumores múltiples que son bilaterales, si bien pueden ser unifocales y unilaterales. Todos los tumores esporádicos no hereditarios son unilaterales y unifocales. Los pacientes con retinoblastoma familiar también tienen un riesgo aumentado de desarrollar un osteosarcoma y otros tumores de tejidos blandos.

MORFOLOGÍA

Los retinoblastomas tienden a ser masas nodulares, normalmente situadas en la zona posterior de la retina, a menudo con siembras satélite (fig. 7.35A). Microscópicamente, se observa que, en las áreas no diferenciadas, estos tumores están compuestos por células pequeñas y redondas con núcleos grandes e hipercromáticos y escaso citoplasma, similares a los retinoblastos indiferenciados.

Dentro de muchos retinoblastomas se encuentran estructuras diferenciadas, de las que las más características son las **rosetas de Flexner-Wintersteiner** (fig. 7.35B). Estas son agregados de células cúbicas o cilíndricas pequeñas distribuidas alrededor de una luz central (a diferencia de las seudorrosetas del neuroblastoma, que no tienen luz central). Sus núcleos están colocados lejos de la luz, que con microscopia óptica parece tener una membrana limitante similar a la membrana externa de la retina.

Las células tumorales se pueden diseminar más allá del ojo a través del nervio óptico y del espacio subaracnoideo. Las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia son el SNC, el cráneo, los huesos distales y los ganglios linfáticos.

Características clínicas

Los hallazgos clínicos son escasa visión, estrabismo, coloración blanquecina de la pupila («reflejo de ojo de gato»), y dolor y sensibilidad en el ojo. La edad media de presentación es los 2 años, aunque algunos tumores pueden estar presentes en el momento del nacimiento. Si no se tratan, los tumores suelen ser mortales, pero, tras el tratamiento con quimioterapia, radioterapia y (en los tumores localmente avanzados) enucleación, la supervivencia es habitual. Como se ha descrito antes, algunos tumores desaparecen espontáneamente, y los pacientes con retinoblastoma familiar tienen mayor riesgo de desarrollar osteosarcomas y otros tumores de tejidos blandos.

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms, o nefroblastoma, es el tumor primario más frecuente del riñón en los niños, la mayoría de los casos se producen en niños de 2 a 5 años de edad. Este tumor ilustra varios conceptos importantes de los tumores infantiles: la relación entre malformaciones congénitas y el mayor riesgo de tumores, la histología similar entre el tumor y el órgano en desarrollo, y, por último, el gran éxito del tratamiento de los tumores en los niños. A continuación, se desarrollan cada uno de estos conceptos.

Tres grupos de malformaciones congénitas se asocian a un aumento de riesgo de tumor de Wilms. *Son el síndrome de WAGR (es decir, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental), el síndrome de Denys-Drash (SDD) y el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW).* Aproximadamente uno de cada tres pacientes con *síndrome de WAGR* desarrollará este tumor. Otro grupo de afectados, los que tienen el denominado «*síndrome de Denys-Drash*» (SDD), presentan un riesgo aún mayor (aproximadamente del 90%) de desarrollar un tumor de Wilms. Los pacientes con síndrome de WAGR presentan, como su propio nombre indica, tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitales y retraso mental. El SDD se caracteriza por disgenesia gonadal y nefropatía de inicio precoz con insuficiencia renal. Estos dos trastornos se asocian a anomalías en el gen 1 del tumor de Wilms *(WT1)*, localizado en el cromosoma 11p13, si bien con una aberración genética diferente en cada caso: los pacientes con síndrome WAGR presentan pérdida de material genético (es decir, deleciones) de *WT1*, mientras que las personas con SDD albergan una mutación inactivadora negativa dominante en *WT1* que interfieren en la función de la proteína WT1 normal elaborada a partir del otro alelo de *WT1*. *WT1* es fundamental para el desarrollo normal de riñones y gónadas, por lo que no resulta sorprendente que la inactivación constitucional de una copia de este gen dé lugar a anomalías genitourinarias en el ser humano.

En un tercer grupo de pacientes, los que presentan un *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (SBW), también existe un riesgo aumentado de desarrollar un tumor de Wilms. Estos pacientes muestran una hipertrofia aislada de algunos órganos corporales (p. ej., lengua, riñones o hígado) o de segmentos corporales completos (hemihipertrofia) y el aumento de tamaño de las células de la corteza suprarrenal (citomegalia suprarrenal) es una característica microscópica típica. El SBW es un ejemplo de trastorno de la impronta genómica (v. anteriormente). El locus genético que está afectado en estos pacientes se localiza en la banda p15.5 del cromosoma 11 distal a la ubicación del gen *WT1*. Aunque este locus se denomina «WT2», por ser el segundo locus del tumor de Wilms, aún no se ha identificado el gen implicado. Esta región contiene al menos 10 genes que normalmente se expresan desde solo uno de los dos alelos de los progenitores, con silenciamiento de la transcripción del homólogo del otro padre por metilación de esta región

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

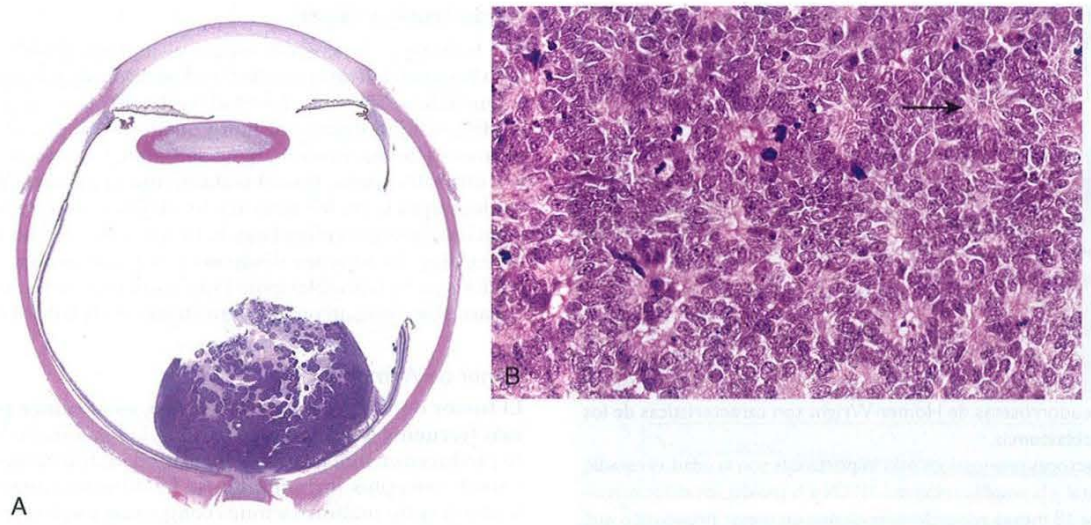


Figura 7.35 Retinoblastoma. (A) Obsérvese el tumor en la retina junto al nervio óptico. (B) Visión a mayor aumento que muestra rosetas de Flexner-Wintersteiner *(flecha)* y numerosas figuras de mitosis.

promotora, localizado en sentido proximal al lugar de inicio de la transcripción. Entre todos los genes candidatos a ser «WT2», las anomalías de la impronta genómica del factor de crecimiento similar a la insulina 2 *(IGF2)* ofrecen la relación más sólida con la predisposición al tumor en personas con SBW. Normalmente, el gen *IGF2* se expresa solo en el alelo paterno, mientras que el alelo materno se encuentra sellado. En algunos tumores de Wilms se puede demostrar la pérdida de la impronta genómica (es decir, el gen *IGF2* vuelve a expresarse, procedente del alelo materno), lo que provoca la sobreexpresión de la proteína IGF2. Se ha propuesto que esta sobreexpresión da lugar al aumento de tamaño de los órganos y a la formación de tumores. Por tanto, estas asociaciones indican que, en algunos casos, las malformaciones congénitas y las neoplasias representan manifestaciones relacionadas con lesiones genéticas que afectan a un único gen o a genes estrechamente relacionados. Además de los tumores de Wilms, los pacientes con SBW también tienen un riesgo aumentado de desarrollar hepatoblastoma, tumores corticosuprarrenales, rabdomiosarcomas y neoplasias pancreáticas.

A diferencia de lo que sucede en los tumores de Wilms sindrómicos, las alteraciones moleculares asociadas a los tumores esporádicos (es decir, no sindrómicos) y que representan un 90% de los casos en general en los niños se han determinado hace poco tiempo. Algunas de ellas se relacionan con rasgos histológicos específicos, que se describen más adelante. Por ejemplo, las mutaciones con ganancia de función del gen que codifica la β-catenina (v. capítulo 6) se encuentran en un 10% de los tumores de Wilms esporádicos aproximadamente. Otras mutaciones que se repiten en esta enfermedad afectan a genes que codifican las proteínas implicadas en el procesamiento de los micro-ARN (DROSHA, DGCR8 y DICER1) y que se encuentran en un 15-20% de los tumores de Wilms de histología principalmente blastomatosa (v. más adelante). Se plantea que una alteración en el procesamiento de los micro-ARN determina una reducción de la cantidad de muchos micro-ARN maduros, sobre todo de la familia miR-200, que están implicados en la «transformación mesénquima-epitelio» durante la morfogenia renal. La ausencia de transformación mesénquima-epitelio hace que persistan «restos» de blastema en el riñón (v. a continuación), a partir de los cuales se origina el tumor de Wilms. Por último, los tumores con mutaciones de *TP53* se asocian a un pronóstico especialmente malo y a menudo tienen un aspecto anaplásico característico, que se describe más adelante.

MORFOLOGÍA

El tumor de Wilms tiende a presentarse como una masa grande, solitaria y bien delimitada, aunque en el 10% pueden ser bilaterales o multicéntricos en el momento del diagnóstico. Al corte, el tumor es blando, homogéneo y con un color marrón-grisáceo, con algunos focos ocasionales de hemorragia, degeneración quística y necrosis (fig. 7.36).

Microscópicamente, el tumor de Wilms se caracteriza por intentos reconocibles de recapitular diferentes estadios de la nefrogenia. La clásica **combinación trifásica** de células de tipo blastémico, estromal y epitelial se observa en la mayoría de las lesiones, aunque el porcentaje de cada componente es variable (fig. 7.37A). El **componente del blastema** se caracteriza por sábanas de células pequeñas y azules con pocos signos característicos. La «diferenciación» epitelial suele adoptar la forma de **túbulos o glomérulos abortivos.** Las células estromales son generalmente de naturaleza fibrocítica o mixoide, aunque no es infrecuente una «diferenciación» a músculo esquelético. Aproximadamente el 5% de los tumores contienen focos de **anaplasia** (células con un núcleo grande, hipercromático y pleomorfo, y mitosis anómalas) (fig. 7.37B). La presencia de anaplasia se correlaciona con la presencia de mutaciones adquiridas del gen *TP53* y la aparición de resistencia a la quimioterapia. El patrón de distribución de las células anaplásicas dentro del tumor primario (focal frente a difuso) tiene implicaciones importantes en el pronóstico (v. más adelante).

Los **restos nefrógenos** son lesiones precursoras putativas del tumor de Wilms y a veces están presentes en el parénquima renal adyacente al tumor. En los restos nefrógenos se observan diversos aspectos histológicos, desde masas expansivas que se asemejan a los tumores de Wilms (restos hiperplásicos) a restos escleróticos constituidos predominantemente por tejido fibroso

booksmedicos.org

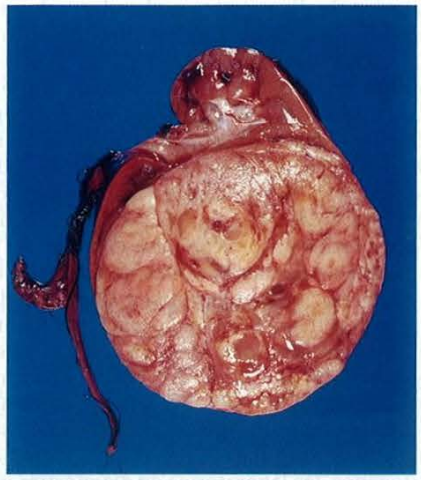


Figura 7.36 Tumor de Wilms en el polo inferior del riñón con el color característico marrón-grisáceo y bordes bien delimitados.

con ocasionales túbulos o glomérulos inmaduros. Es importante documentar la presencia de restos nefrógenos en las muestras resecadas, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms en el riñón contralateral.

Curso clínico

Generalmente, los pacientes se presentan con una masa abdominal palpable, que puede extenderse más allá de la línea media y hacia la pelvis. Menos habitualmente, las características de presentación son fiebre y dolor abdominal, hematuria o, a veces, obstrucción intestinal como resultado de la compresión tumoral. El pronóstico del tumor de Wilms es, en general, muy bueno, y se han obtenido excelentes resultados con la combinación de nefrectomía y quimioterapia. La anaplasia es un marcador de mal pronóstico, pero solo si es difusa. Si la anaplasia es focal y limitada dentro de la muestra resecada de nefrectomía, la evolución no es diferente de la de los tumores sin evidencia de anaplasia.

RESUMEN

TUMOR DE WILMS

- El tumor de Wilms es la neoplasia renal más frecuente de la infancia.
- Los pacientes afectados por tres síndromes tienen un mayor riesgo de desarrollar un tumor de Wilms: síndrome de Denys-Drash, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome con tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental (WAGR).
- El síndrome de WAGR y el SDD se asocian a la inactivación de *WT1*, mientras que el síndrome de Beckwith-Wiedemann es secundario a anomalías de la impronta genómica en el locus WT2 que afectan principalmente al gen *IGF2*.
- Los componentes morfológicos del tumor de Wilms consisten en elementos del blastema (células azules pequeñas y redondas), así como epiteliales y estromales.
- Los restos nefrógenos son lesiones precursoras de tumores de Wilms.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE TRASTORNOS MENDELIANOS Y COMPLEJOS

En la era anterior a la disponibilidad inmediata de los métodos de diagnóstico molecular, que hacían que el diagnóstico de un trastorno genético dependiera de la identificación de productos génicos anómalos (p. ej., hemoglobina mutante o metabolitos anómalos) o sus efectos clínicos, como el retraso mental (p. ej., en la FCU). Desde entonces, varios factores han permitido la rápida expansión de estos procedimientos, desde el terreno de la investigación a una presencia prácticamente universal en los laboratorios de anatomía patológica tanto investigadores como comerciales. Estos han sido: 1) la secuenciación del genoma humano y el depósito de los resultados en bases de datos de acceso público; 2) la disponibilidad de muchas pruebas comerciales estandarizadas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) listas para usar y adaptadas a

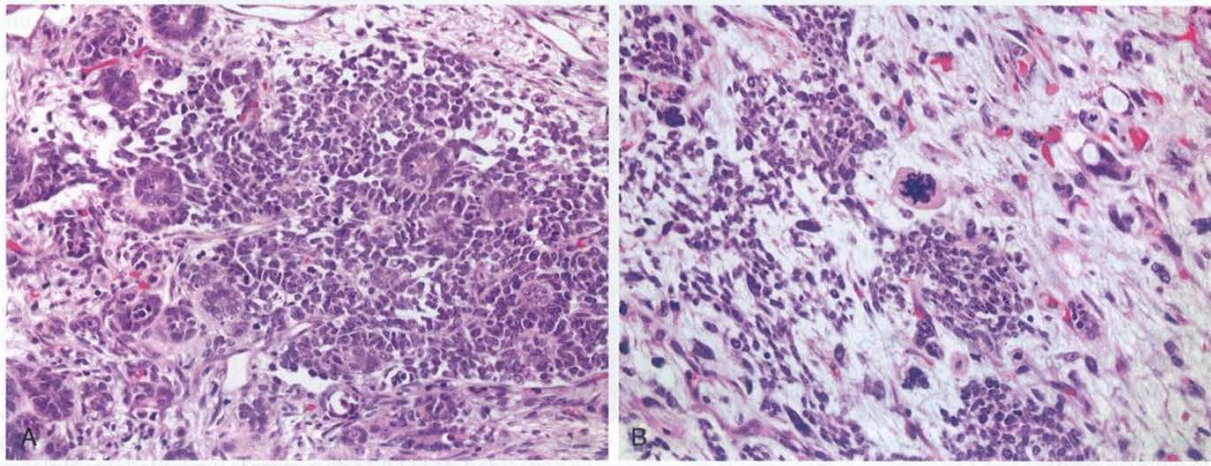


Figura 7.37 (A) Se muestra un tumor de Wilms, con células azules bien compactas compatibles con el componente del blastema y túbulos primitivos entremezclados, que representan el componente epitelial. (B) En este tumor de Wilms se detectaron focos de anaplasia focal en otras áreas, caracterizados por células con núcleos hipercromáticos y pleomorfos con mitosis anómalas (centro del campo). El predominio de la morfología blastémica y la anaplasia difusa se asocian a lesiones moleculares específicas (v. texto).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las necesidades del cliente para identificar trastornos genéticos específicos; 3) la disponibilidad de micromatrices de alta resolución («microchips de ADN») que permiten analizar tanto al ADN como al ARN en una escala pangenómica, utilizando una plataforma simple, y, por último, 4) la aparición de tecnologías de secuenciación automatizadas y de un rendimiento alto, de próxima generación («NextGen»). Los dos últimos avances citados han sido especialmente útiles en el contexto de nuevas investigaciones para aclarar la base genética de los trastornos tanto mendelianos como complejos. Aunque un comentario detallado sobre el diagnóstico molecular se sale del ámbito de esta obra, en los párrafos siguientes se resaltan los abordajes más conocidos. Sea cual sea la técnica utilizada, la aberración genética que se está investigando puede estar en la línea germinal (es decir, presente en todas y cada una de las células de la persona afectada, como la mutación de *CFTR* en un paciente con FQ) o en células somáticas (es decir, se limita a tipos de tejidos o lesiones específicos, como la amplificación *MYCN* en las células del neuroblastoma). Esta consideración determina la naturaleza de la muestra (p. ej., linfocitos de sangre periférica [LSP], saliva o tejido tumoral) necesaria para el procedimiento.

Indicaciones del análisis genético

En general, las indicaciones de análisis genéticos se pueden dividir en trastornos hereditarios y adquiridos. Dentro de los primeros, se pueden ofrecer pruebas genéticas en estadio prenatal o posnatal. Incluyen citogenética convencional, FISH, diagnóstico molecular o combinaciones de estas técnicas.

El análisis genético prenatal se debe ofrecer a todo los pacientes en riesgo de tener una descendencia con alteraciones citogenéticas. Puede realizarse en células obtenidas mediante amniocentesis, en biopsia de vellosidad coriónica y cada vez más en «biopsias líquidas» de sangre materna estudiada mediante secuenciación masiva. Algunas indicaciones importantes son:

- Edad materna avanzada (más de 34 años), que se asocian a un riesgo aumentado de trisomías.
- Estado de portador de una translocación recíproca equilibrada, translocación robertsoniana o inversión confirmados (en este caso los gametos pueden no estar equilibrados de forma que existe riesgo de alteración cromosómica de la descendencia).
- Malformaciones fetales diagnosticadas en la ecografía o resultados anormales en las pruebas de detección selectiva en la sangre materna.
- Alteraciones cromosómicas o trastornos mendelianos en un hijo anterior.
- Determinación del sexo fetal cuando el paciente o su pareja sean portadores confirmados de un trastorno genético ligado al cromosoma X.

El análisis genético posnatal se suele hacer en linfocitos de sangre periférica. Las indicaciones son:

- Malformaciones congénitas múltiples.
- Sospecha de síndrome metabólico.
- Retraso mental y/o del desarrollo no explicado.
- Sospecha de aneuploidía (p. ej., rasgos de síndrome de Down) u otras alteraciones cromosómicas sindrómicas (p. ej., deleciones, inversiones).
- Sospecha de enfermedad monogénica, descrita previamente o desconocida.

Las alteraciones genéticas adquiridas, como las mutaciones somáticas en el cáncer, son un área de interés creciente para los laboratorios de diagnóstico molecular, sobre todo tras la introducción de los tratamientos dirigidos. Aunque las determinaciones de genes aislados (mutaciones de *EGFR* o *BRAF*, amplificación de *HER2*) se emplean desde hace un tiempo para orientar la toma de decisiones terapéuticas, la introducción de técnicas de secuenciación masiva rentables ha permitido integrar un gran número de genes codificantes (a menudo cientos de ellos) y también algunas translocaciones importantes para el cáncer en una sola prueba. El equipo clínico recibe «un informe genómico» sobre el tumor del paciente, incluidas posibles recomendaciones de tratamiento dirigido según las alteraciones moleculares. Otro foco de interés importante para el diagnóstico molecular es la identificación rápida de las enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, o de patógenos virulentos, como el virus del Ébola, mediante abordajes basados en el ADN. En general, estos abordajes han reducido el tiempo necesario para el diagnóstico, que ha pasado de semanas a días. Además de la identificación *de novo* de patógenos, los laboratorios de diagnóstico molecular permiten también identificar las resistencias al tratamiento (p. ej., mutaciones adquiridas en los virus de la gripe que los hacen resistentes a los antivirales) y monitorizar la eficacia terapéutica con pruebas que permiten estimar la «carga viral» en la sangre. Se emplean parámetros parecidos (que miden la eficacia de los tratamientos y la aparición de resistencias) en los pacientes oncológicos.

Los rápidos avances en el diagnóstico molecular justifican el uso creciente de términos como «tratamiento personalizado» o «medicina de precisión» para aludir a los tratamientos ajustados a las necesidades de un paciente concreto. Se espera poder cumplir estas expectativas en un futuro inmediato. Ahora se abordan algunos de los abordajes más empleados en los laboratorios de diagnóstico molecular para la valoración de los procesos hereditarios y adquiridos.

Diagnóstico molecular de las anomalías del número de copias

Como ya hemos comentado en este capítulo, hay varias enfermedades que pueden aparecer como consecuencia de las anomalías del número de copias, en todo el cromosoma (trisomía 21), en segmentos cromosómicos (síndrome de deleción 22q11) o cómo deleciones intragénicas submicroscópicas (síndrome de WAGR). El análisis del cariotipo en los cromosomas mediante las bandas G sigue siendo el procedimiento clásico para identificar variaciones en el cromosoma. Sin embargo, como cabría esperar, la resolución con esta técnica es bastante baja. Para identificar alteraciones subcromosómicas normalmente se usan métodos centrados en el análisis de regiones cromosómicas mediante FISH y procedimientos pangenómicos como la hibridación genómica comparativa (CGH).

Hibridación in situ *fluorescente*

La técnica de FISH utiliza sondas de ADN que reconocen secuencias específicas de regiones cromosómicas de un tamaño superior a 100 kilobases (kb), lo que define el límite de resolución de esta técnica para identificar cambios cromosómicos. Estas sondas se marcan con colorantes fluorescentes y se aplican a extensiones en metafase o núcleos en interfase. La sonda se une a su secuencia complementaria en el cromosoma y, de esta manera, marca la región cromosómica específica que puede ser visualizada mediante microscopia de fluorescencia. La capacidad de la FISH de sortear la necesidad de células en división es de gran valía cuando se requiere un diagnóstico rápido (p. ej., en un bebé gravemente enfermo en el que se sospecha un trastorno genético subyacente). Este análisis puede

booksmedicos.org

realizarse en muestras prenatales (p. ej., células obtenidas por amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o sangre de cordón umbilical), con linfocitos en sangre periférica e incluso con cortes de tejido de archivo. La FISH se emplea para la detección de una serie de anomalías cromosómicas (aneuploidías) (fig. 7.38A), microdeleciones sutiles (fig. 7.38B) y translocaciones complejas no identificables por las técnicas habituales de realización del cariotipo y para el análisis de amplificación génica (p. ej., amplificación *MYCN* en neuroblastomas).

Hibridación genómica basada en matrices

El FISH se basa en el conocimiento previo de una o varias regiones cromosómicas específicas, que pueden estar alteradas en la muestra analizada. Sin embargo, también es posible detectar alteraciones genómicas sin tener datos previos realizando una técnica de micromatrices, que permite una valoración global del genoma. Las plataformas de primera generación se diseñaron para hibridación genómica comparativa (CGH), pero las nuevas incorporan polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), lo que ofrece múltiples beneficios.

En la hibridación genómica comparada en matrices (aCGH), se marcan el ADN de prueba y otro de referencia (normal) con dos colorantes fluorescentes distintos, con fluorescencia roja y verde, respectivamente. Estas muestras marcadas de forma diferencial se cohibridan con una matriz que contiene sondas de ADN que abarcan todo el genoma humano y situadas a una distancia regular, lo que permite estudiar los 22 autosomas y los cromosomas sexuales. En cada punto de la sonda cromosómica se compara la unión del ADN marcado de las dos muestras. Cuando ambas son iguales (es decir, la prueba es diploide), todos los puntos de la matriz tendrán una fluorescencia amarilla (mezcla equivalente de verde y rojo). Por el contrario, cuando existe una deleción o duplicación focal, las sondas se desplazarán hacia el rojo o el verde (según se gane o pierda material), lo que permite la determinación exacta de las variantes en el número de copias en el genoma.

Los nuevos tipos de «sondas de SNP» se basan en un concepto parecido, pero las sondas están diseñadas para identificar SNP en todo el genoma, algo que aporta una serie de ventajas sobre la CGH. Como se comenta en el capítulo 1, los SNP son los polimorfismos del ADN más frecuentes y aparecen aproximadamente cada 1.000 nucleótidos en todo el genoma (p. ej., exones, intrones y secuencias reguladoras). Por eso, los SNP sirven como marca de referencia física dentro del genoma y también marcador genético, porque se puede seguir la transmisión de padres a hijos. Existen varias plataformas que permiten analizar los SNP en matrices que cubren todo el genoma. Igual que las sondas de CGH, los métodos en los que se emplean SNP permiten determinar las variaciones en el número de copias. Además, al diferenciar entre los alelos de SNP de cada localización concreta, también aportan datos sobre la cigosidad (fig. 7.39). Esto implica que las sondas de SNP pueden identificar la monosomía parental, en la cual se encuentra una pérdida de heterocigosidad en una región afectada con un contenido de ADN diploide. La actual generación de sondas de SNP es bastante exhaustiva y la más amplia contiene más de 4 millones de sondas de SNP. En consecuencia, esta tecnología es la clave de los estudios pangenómicos (GWAS, descritos más adelante).

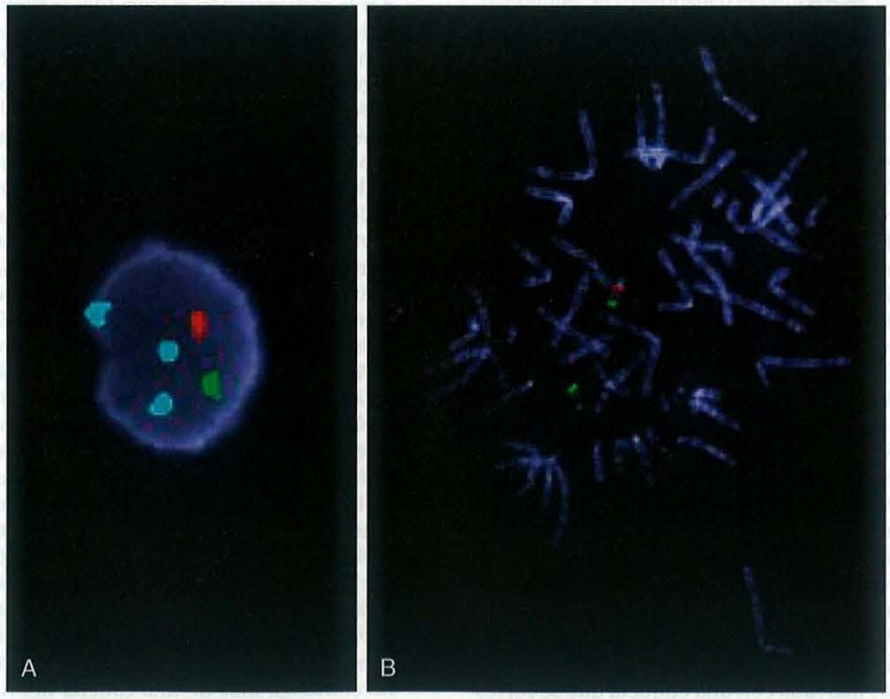


Figura 7.38 FISH. (A) Núcleo en interfase de un varón con sospecha de trisomía 18. Se han utilizado tres sondas fluorescentes distintas en el «cóctel de FISH»; la sonda verde híbrida con el centrómero del cromosoma X *(una copia)*, la sonda roja con el centrómero del cromosoma Y *(una copia)* y la sonda agua *(azul)* con el centrómero del cromosoma 18 *(tres copias)*. (B) Extensión de una metafase en la que se ha utilizado dos sondas fluorescentes, una con hibridación con la región cromosómica 22q13 *(verde)* y la otra con hibridación con la región cromosómica 22q11.2 *(rojo)*. Hay dos señales 22q13. Uno de los dos cromosomas no se tiñe con la sonda para la región 22q11.2, lo que indica una microdeleción en esta región. Esta anomalía origina el síndrome de eliminación 22q11.2 (síndrome de DiGeorge). *(Por cortesía de la Dra. Nancy R. Schneider y Jeff Doolittle, Cytogenetics Laboratory, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

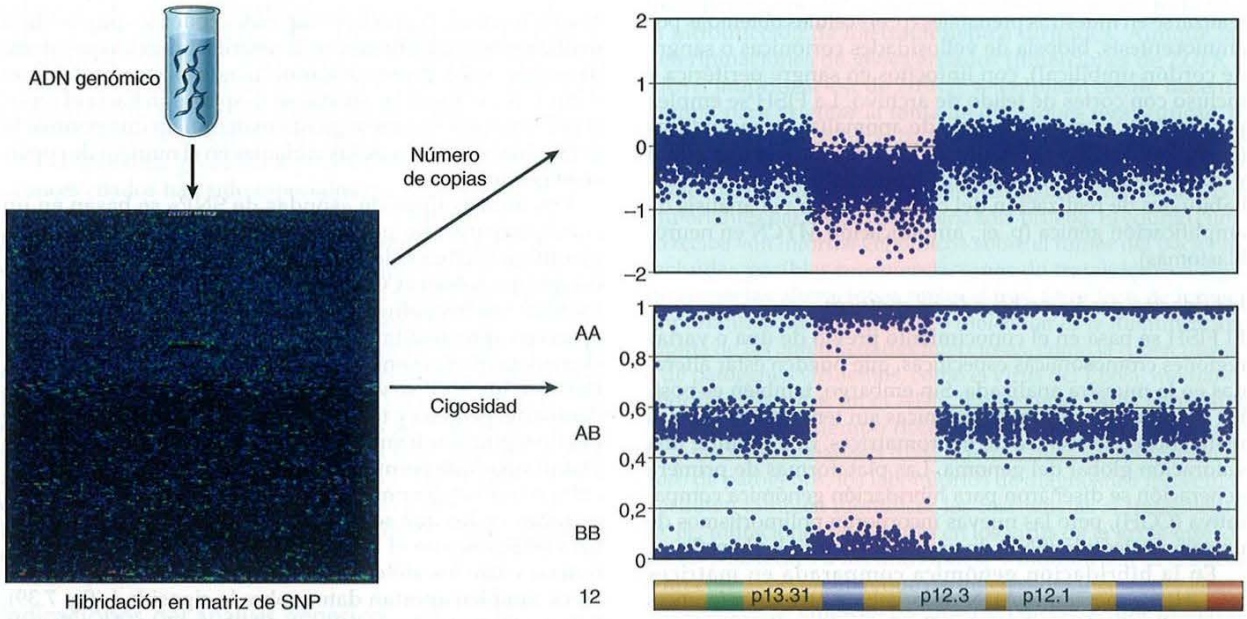


Figura 7.39 Análisis de la variación del número de copias mediante una matriz citogenómica de SNP. Se marca el ADN genómico y se hibrida con una matriz que contiene millones de puntos sonda. El número de copia se determina por la intensidad global y el genotipo por el cociente alélico. El ejemplo que se muestra corresponde al brazo p del cromosoma 12 en la leucemia pediátrica. En este ejemplo, las áreas normales *(verde)* muestran un contenido de ADN neutro (diploide) y el gráfico de cigosidad muestra el cociente esperado de genotipos de SNP AA, AB y BB. El área anormal *(rojo)* muestra una reducción de la intensidad global y la cigosidad muestra pérdida de heterocigosidad (genotipo AB); estos hallazgos indican que existe una deleción en una copia del cromosoma 12p. *(Modificado de Paulsson K, et al: Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia, PNAS 107[50]:21719–21724, 2010.)*

Detección directa de las mutaciones del ADN mediante análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

En la actualidad, la PCR, que implica la amplificación exponencial del ADN, se emplea ampliamente para el diagnóstico molecular. Si se utiliza como sustrato el ARN, primero se realiza una *transcripción inversa* (RT) para obtener ADNc y, posteriormente, amplificarlo por PCR. Este método que implica la RT con frecuencia se abrevia como RT-PCR. Para amplificar el segmento de ADN de interés se diseñan dos cebadores que se ligan a los extremos 3′ y 5′ de la secuencia normal. Usando unas ADN polimerasas adecuadas y el termociclador, se amplifica mucho el ADN diana y se generan millones de copias de la secuencia de ADN situada entre los dos sitios cebadores. La secuencia de ADN del producto de PCR se puede analizar por diversos métodos:

- Secuenciación Sanger, que recibe este nombre en honor de la persona que lo inventó, Frederick Sanger, que ganó el premio Nobel y que ha sido durante muchos años «la mula de carga» de la secuenciación genómica, es la empleada en el Proyecto Genoma Humano original. En ella se mezcla el ADN amplificado con una ADN polimerasa, un cebador de ADN, nucleótidos y cuatro nucleótidos de extremo cerrado (terminador didesoxi) (A, T, G y C) marcados con distintos colorantes fluorescentes. La reacción que se produce genera una serie de moléculas de ADN de todas las longitudes posibles hasta una kilobase aproximadamente, cada una de ellas marcada con una etiqueta que se corresponde con la base en la cual se interrumpe la reacción por incorporación de uno de los nucleótidos terminadores. Tras realizar la separación por tamaños mediante electroforesis capilar, se puede «leer» la secuencia exacta y compararla con la normal para así detectar la presencia de mutaciones. Muchas aplicaciones de la secuenciación Sanger (y otros abordajes basados en la PCR) se están viendo sustituidas por la secuenciación masiva (descrita más adelante), sobre todo cuando es preciso analizar genes grandes o múltiples genes. A pesar de todo e incluso en 2016, la secuenciación seguía siendo «el patrón de referencia» para muchas determinaciones genotípicas.
- Otro enfoque para identificar mutaciones en una posición específica en el nucleótido (p. ej., una mutación en el codón 12 en el oncogén *KRAS* que reemplaza la glicina [GGT] por ácido aspártico [GAT]) sería añadir nucleótidos C y T marcados con fluorescencia a la mezcla de la PCR, que serán complementarios a la secuencia de tipo nativo (G) o mutada (A), respectivamente. Dado que estos dos nucleótidos están marcados con diferentes fluorocromos, la fluorescencia emitida por el producto resultante de la PCR puede ser de uno u otro color en función de si la C o la T se incorporan al proceso de extensión del cebador (fig. 7.40). La ventaja de esta estrategia de extensión específica para cada alelo es que resulta más sensible que la secuenciación Sanger y permite la identificación de las secuencias de ADN mutadas, aunque representan una pequeña fracción (~1%) del ADN total (como ocurre en las muestras clínicas obtenidas de pacientes con sospecha de tumor maligno). Una variante ultrasensible de esta técnica, llamada PCR digital en gota, literalmente separa el ADN molde (o ADNc) en miles a millones de «gotas» de grasa microscópicas, de forma que cada gota no contenga más de una cadena del ADN molde, junto con los reactivos de PCR necesarios. Cada uno de estos «minirreactores» genera su propio producto de PCR, que se puede integrar digitalmente y analizar para identificar alelos mutantes. Al valorar cada molde de forma individual en paralelo, en lugar de realizar una reacción de PCR

booksmedicos.org

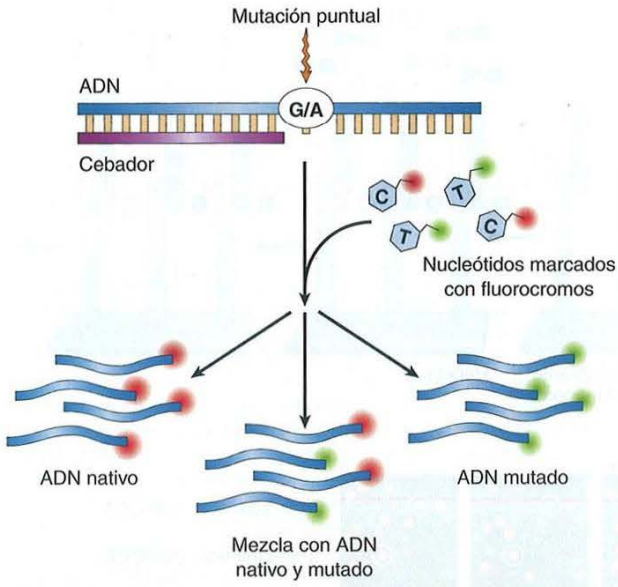


Figura 7.40 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica del alelo para la detección de mutaciones en una muestra heterogénea que contiene una mezcla de ADN normal y mutado. Nucleótidos complementarios a los nucleótidos mutados y de tipo nativo *(wild-type)* en la posición de la base problema son marcados con diferentes fluorocromos, con lo que la incorporación en la PCR resultante produce señales de fluorescencia de diversa intensidad basándose en el cociente ADN mutado/ADN nativo.

única, esta técnica de PCR digital en gota consigue una sensibilidad exquisita, con capacidad para detectar una única cadena de ADN mutante por cada 10.000 moléculas de tipo nativo o más.

Secuenciación masiva

Cada vez más, todas las técnicas diagnósticas moleculares que permiten valorar el ADN (o el ARN) se están sustituyendo por la denominada «secuenciación masiva» (NGS), que se llama también secuenciación de próxima generación porque la de tipo Sanger que hemos descrito antes se considera la «primera generación». La disponibilidad de la tecnología NGS va a modificar de forma radical el diagnóstico molecular porque puede obtener una enorme cantidad de datos de secuenciación (¡más de 1.000 millones (1 giga) de pares de bases de ADN diarias!) con un coste relativamente asequible. Todo el genoma humano está constituido por un poco más de 3 gigabases, de forma que es posible una «secuenciación de todo el genoma» verdadera varias veces en pocos días. A diferencia de la secuenciación Sanger, las tecnologías NGS utilizan plataformas en las que se puede realizar en paralelo la secuenciación de múltiples fragmentos de genoma humano (ADN o ADNc) («secuenciación masiva en paralelo»), lo que aumenta mucho la velocidad (fig. 7.41). Se incorporan nucleótidos marcados con un colorante fluorescente, que son complementarios a las cadenas de ADN molde, que se inmovilizan en una fase sólida, y en cada ciclo se añade un nucleótido por molde. Se captura una imagen al final de cada ciclo y se repiten los ciclos hasta que lo «leído» alcanza suficiente longitud como para mapear toda la lectura sobre el genoma humano usando una sofisticada bioinformática. Además de diferencias de tiempo y escala, la diferencia clave entre la secuenciación masiva y la técnica de Sanger tradicional es que la primera puede detectar alelos variantes que se producen con una baja frecuencia en una muestra que contiene una mezcla heterogénea de células. El límite inferior de detección de alelos variantes de la secuenciación de Sanger es una frecuencia de 20% o más, lo que exige disponer de muestras homogéneas (como ADN de línea germinal), o bien realizar algún tipo de enriquecimiento, como microdisección de células tumorales de una biopsia que también contiene tejido normal. La capacidad de la NGS de «leer» la misma región del genoma múltiples veces (una redundancia de 100-1.000 veces) permite detectar frecuencias alélicas de solo un 1%, lo que convierte a esta técnica en una opción especialmente útil para buscar mutaciones en biopsias de tejido que contengan más estroma no neoplásico que células tumorales.

Las aplicaciones clínicas y de investigación de la NGS (que se pueden realizar sobre ADN de línea germinal, somático o ambos) incluyen la secuenciación dirigida (típicamente un panel de entre pocos a unos cientos de genes); la secuenciación panexómica, que analiza todas las regiones codificantes del genoma humano; y la secuenciación pangenómica (WGS), que incluye el 99% restante del genoma humano, incluidas las regiones que expresan ARN no codificante. Además de para el estudio del ADN, la NGS puede emplearse para medir el transcriptoma (secuenciación de ARN) y los lugares de unión de los factores de transcripción o las histonas (inmunoprecipitación y secuenciación de la cromatina) en toda la longitud del genoma.

Análisis de ligamiento y estudios de asociación pangenómicos

El diagnóstico directo de las mutaciones únicamente es posible si se conoce cuál es el gen responsable de un trastorno genético y su secuencia ha sido identificada. En varias enfermedades que tienen una base genética, incluidos algunos trastornos frecuentes, el diagnóstico genético directo no es posible, bien porque el gen causal no ha sido identificado o porque la enfermedad es multifactorial (poligénica) y no hay ningún gen único implicado. En estos casos, se pueden realizar dos tipos de análisis para identificar sin sesgos el gen o genes asociados a una enfermedad: el análisis de ligamiento y los GWAS. En ambos casos, deben usarse los marcadores sustitutos del genoma, también conocidos como lugares marcadores, para localizar las regiones cromosómicas de interés a partir de su ligamiento a uno o más genes posibles causantes de la enfermedad. Los locus marcadores utilizados son variaciones de las secuencias de ADN que se producen de forma natural, conocidas como polimorfismos, normalmente SNP, como se ha descrito anteriormente.

Dos avances tecnológicos han permitido aplicar el estudio de los SNP a la «caza de genes» de alto rendimiento. En primer lugar, la culminación de varios proyectos amplios de secuenciación del genoma (el proyecto HapMap y el proyecto 1000 Genomas) ha permitido conocer los patrones de desequilibrio de ligamiento en múltiples grupos étnicos y raciales, a partir del mapeo de SNP en todo el genoma. Ahora, el genoma humano completo puede dividirse en bloques conocidos como «haplotipos», que contienen una cantidad variable de SNP contiguos en el mismo cromosoma que se encuentran en desequilibrio de ligamiento y, por tanto, se heredan juntos como grupo. En consecuencia, en lugar de analizar cada SNP aislado en el genoma humano, es posible obtener información comparable sobre el ADN compartido estudiando, sencillamente, los haplotipos compartidos usando un número sencillo o pequeño de SNP que «marcan» o identifican un haplotipo específico. En segundo lugar, actualmente se puede obtener simultáneamente el genotipo de millones de SNP, de una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

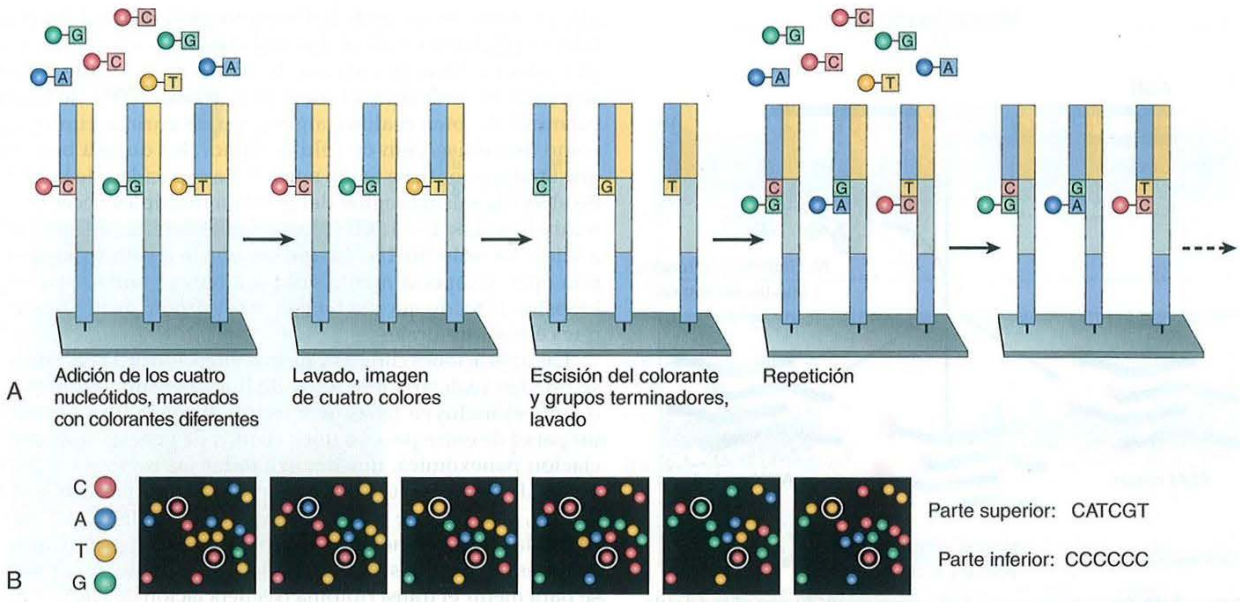


Figura 7.41 Principio de secuenciación masiva. Actualmente, hay varias alternativas técnicas para la secuenciación «NextGen» y se muestra una de las plataformas más utilizadas. (A) Se inmovilizan fragmentos cortos del ADN genómico («plantilla») de entre 100 y 500 pares de base de longitud sobre una plataforma de fase sólida con un portaobjetos de vidrio, utilizando cebadores de captura universales, complementarios a los adaptadores que se han añadido previamente a los extremos de los fragmentos de la plantilla. La adición de nucleótidos complementarios marcados con fluorescencia, uno por plantilla de ADN por ciclo, se produce de forma «paralela masiva», de modo que se inmovilizan millones de plantillas en la fase sólida al mismo tiempo. Una cámara fotográfica con cuatro colores captura la fluorescencia que se produce en la posición de cada plantilla (que correspondería al nucleótido específico incorporado), después de lo cual el colorante fluorescente se escinde y es eliminado por lavado, y el ciclo se repite de nuevo por completo. (B) Las imágenes se descifran utilizando potentes programas informáticos con los que se crean las secuencias complementarias a la plantilla de ADN al final de cada «serie». A continuación, esas secuencias se representan de nuevo en relación con la secuencia genómica de referencia para identificar las alteraciones. *(Reproducido con autorización a partir de Metzker M: Sequencing technologies—the next generation,* Nat Rev Genet *11:31–46, 2010,* © *Nature Publishing Group.)*

forma verdaderamente rentable, utilizando la tecnología de micromatrices de SNP de alta densidad, como se ha descrito anteriormente.

Análisis de ligamiento

El análisis de ligamiento evalúa lugares de un marcador compartido (es decir, SNP) en los miembros de una familia que presentan la enfermedad o el rasgo de interés, con la suposición de que el SNP en desequilibrio de ligamiento con el alelo de la enfermedad se transmite a través de la descendencia. Con el tiempo, es posible definir un «haplotipo de enfermedad» basado en un panel de SNP, ya que todos se secretan juntos con el posible alelo de la enfermedad. Finalmente, el análisis de ligamiento facilita la localización y la clonación del alelo de la enfermedad. El análisis de ligamiento es más útil en trastornos mendelianos que están relacionados con un gen que tiene efectos profundos y penetrancia alta.

Estudios de asociación pangenómicos (GWAS)

En la actualidad sabemos que algunas de las enfermedades más frecuentes en el ser humano, como la hipertensión, la diabetes, los trastornos mentales y el asma, tienen una base poligénica en la que varios lugares genéticos contribuyen con efectos pequeños e independientes, dando lugar al fenotipo de la enfermedad. El análisis de ligamiento convencional carece de potencia estadística para detectar variantes genéticas de este tipo. En los GWAS se revisa todo el genoma en cohortes de gran tamaño de pacientes con y sin una enfermedad determinada (en vez de familias) en busca de SNP variantes que están sobrerrepresentados en personas que sí presentan el trastorno en estudio. De esta forma, se identifican regiones del genoma que contienen uno o varios genes variantes que confieren la susceptibilidad a la enfermedad. La variante causante dentro de la región se identifica de forma provisional utilizando un «gen candidato» que se selecciona a partir de su nivel de asociación con la enfermedad y de la posible relación entre su función biológica y la entidad en estudio. Además de las enfermedades poligénicas, el empleo de GWAS también ha permitido identificar los locus genéticos que modulan los rasgos cuantitativos más frecuentes en el ser humano, como el peso, la masa corporal, el color del pelo y de los ojos, y la densidad ósea.

Terminamos este capítulo en el que tratamos de reflejar la actual situación de la genómica en medicina. Los avances en la comprensión de la base molecular de la enfermedad humana se están produciendo a una velocidad enorme, igual que los de las técnicas diagnósticas moleculares. En toda esta obra se pondrá de manifiesto cómo estos cambios han influido sobre el tratamiento de algunas enfermedades en la clínica. Cabe esperar que en el momento en que este libro alcance las manos de nuestros lectores otros muchos ejemplos se habrán convertido en habituales.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening, *N Engl J Med* 370:799-808, 2014. *[Estudio clave en el que se demostró la posible superioridad de las «biopsias líquidas» maternas analizadas mediante secuenciación masiva para el diagnóstico prenatal de las trisomías fetales en comparación con las pruebas prenatales convencionales.]*

booksmedicos.org

Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ, et al: ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma, *Cancer Cell* 26(5):682-694, 2014. *[Importante estudio en el que se demuestra la posibilidad de emplear tratamiento dirigido para los neuroblastomas que tienen mutaciones en ALK, mediante inhibidores de ALK de molécula pequeña.]*

Cutting GR: Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application, *Nat Rev Genet* 16:45-56, 2015. *[Importante revisión sobre la fibrosis quística realizada por uno de los expertos más eminentes en este tema y que se centra de forma especial en los modificadores genéticos y ambientales de esta enfermedad.]*

Eleveld TF, Oldridge DA, Bernard V, et al: Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations, *Nat Genet* 47:864-871, 2015. *[Estudio de referencia que muestra una elevada frecuencia de alteraciones en la vía RAS-MAP cinasa en los neuroblastomas tratados, generando una opción de tratamientos dirigidos para este tumor mortal de la infancia.]*

Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al: Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population, *Nat Genet* 47:435-444, 2015. *[Estudio único que confirma la capacidad de las modernas técnicas de secuenciación masiva y en el que se realizó un estudio de todo el genoma de más de 2.600 islandeses para identificar variantes genéticas que puedan influir sobre la diversidad genética y también sobre el riesgo de sufrir enfermedades multifactoriales.]*

Hagerman PJ, Hagerman RJ: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FTAS), *Ann N Y Acad Sci* 1338:58-70, 2015. *[Autorizada revisión sobre la proteína FMR1 y el papel de las premutaciones de los locus del cromosoma X frágil en el trastorno neurodegenerativo sintomático, FTAS.]*

Jameson JL, Longo DL: Precision medicine—personalized, problematic, and promising, *N Engl J Med* 372:2229-2234, 2015. *[Enriquecedora revisión sobre los retos y las oportunidades que plantea la medicina personalizada o de precisión en la era de la genómica y la secuenciación de alto rendimiento en la que vivimos.]*

Kalsner L, Chamberlain SJ: Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes, *Pediatr Clin North Am* 62:587-606, 2015. *[Revisión actualizada sobre la genética, clínica y evolución natural de los niños con estos dos trastornos de la impronta génica.]*

Page MM, Stefanutti C, Sniderman A, et al: Recent advances in the understanding and care of familial hypercholesterolemia: significance of the biology and therapeutic regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, *Clin Sci* 129:63-79, 2015. *[Revisión sobre la situación actual de los conocimientos acerca de la regulación del colesterol por PCSK9 y la posibilidad de inhibir esta proteína para potenciar los efectos de las estatinas en la clínica.]*

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events, *N Engl J Med* 372(16):1489-1499, 2015. *[Estudio clave que confirma los beneficios de los inhibidores de PCSK9 en la hiperlipidemia.]*

Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ: Origins of cystic fibrosis lung disease, *N Engl J Med* 372:351-362, 2015. *[Exhaustiva revisión sobre los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a las enfermedades pulmonares asociadas a la fibrosis quística con numerosas y excelentes ilustraciones.]*

Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, et al: Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign, *Pediatrics* 129:630-638, 2012. *[Importante estudio que mide la repercusión de la campaña «Back to Sleep» sobre la mortalidad por SMSL y analiza los factores de riesgo que han aparecido desde entonces.]*

Wainwright CE, TRAFFIC Study Group, TRANSPORT Study Group: Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR, *N Engl J Med* 373:220-231, 2015. *[Estudio clave que llevó a que la FDA aprobara el régimen combinado de lumacaftor e ivacaftor, que fomentan la función de CFTR mutante Phe508del en la fibrosis quística. La administración aislada de ivacaftor se ha aprobado para otra variante de CFTR.]*

Walz AL, Ooms A, Gadd S, et al: Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors, *Cancer Cell* 27(2):286-297, 2015. *[Estudio inicial sobre la secuenciación de los tumores de Wilms en el que se identificaron las mutaciones en los genes implicados en el procesamiento del micro-ARN y la consiguiente desregulación de los micro-ARN.]*

Wong LC, Behr ER: Sudden unexplained death in infants and children: the role of undiagnosed inherited cardiac conditions, *Europace* 16:1706-1713, 2014. *[Enriquecedora revisión sobre cómo algunas cardiopatías no sospechadas, en concreto las «canalopatías», que pueden producir muerte súbita en la lactancia se diagnostican por error como SMSL.]*

Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al: Molecular findings among patients referred for clinical whole exome sequencing, *JAMA* 312:1870-1879, 2014. *[Elegante estudio que pone de manifiesto la enorme potencialidad de las técnicas de secuenciación masiva y en el que se realizó una secuenciación de todo el exoma de la línea germinal a 2.000 pacientes consecutivos con sospecha de un trastorno genético, consiguiendo descubrir las mutaciones patógenas causales en hasta un 25% de los mismos.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 8

Enfermedades medioambientales y nutricionales

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Efectos sobre la salud del cambio climático 299
Toxicidad de agentes químicos y físicos 301
Contaminación ambiental 302
Contaminación atmosférica 302
Metales como contaminantes ambientales 304
Exposición industrial y en agricultura 306
Efectos del tabaco 308
Efectos del alcohol 310
Lesiones por fármacos y drogas 312
Lesiones por fármacos: reacciones adversas a los medicamentos 312
Lesiones por sustancias no terapéuticas (abuso de drogas) 315
Lesiones por agentes físicos 317
Traumatismo mecánico 317
Lesión térmica 318
Lesión eléctrica 319
Lesiones producidas por radiaciones ionizantes 320
Enfermedades nutricionales 323
Desnutrición 324
Desnutrición aguda grave 324
Anorexia nerviosa y bulimia 326
Deficiencias vitamínicas 326
Obesidad 334
Dieta y enfermedades sistémicas 337
Dieta y cáncer 338

Muchas enfermedades se deben a la influencia de factores ambientales o se ven modificadas por su presencia. En general, el término *entorno ambiental* comprende los distintos entornos en los que habita y trabaja el ser humano, dentro y fuera de su casa y en el lugar de trabajo. En cada uno de ellos, el aire que respiran las personas, los alimentos y el agua que consumen, y los agentes tóxicos a los que están expuestos son determinantes mayores de la salud. Otros factores ambientales están relacionados con el individuo («entorno personal») y entre ellos se encuentran el tabaquismo, la ingestión de alcohol, el consumo de fármacos y de drogas «recreativas», la dieta, etc. En general, se piensa que los factores del entorno personal tienen un efecto mayor en la salud del ser humano que los del medioambiente, pero las nuevas amenazas derivadas del calentamiento global (descritas más adelante) pueden cambiar esta ecuación.

El término enfermedades medioambientales hace referencia a los trastornos causados por la exposición a agentes físicos y químicos en el ambiente, en el lugar de trabajo y en el ámbito personal (incluidas las enfermedades nutricionales). Las enfermedades medioambientales son muy frecuentes. La International Labor Organization ha estimado que las lesiones y las enfermedades laborales provocan en el mundo más muertes al año que los accidentes de tráfico y guerras en conjunto. La mayor parte de estos problemas relacionados con el trabajo son más enfermedades que accidentes. La carga de enfermedad en la población general debida a las exposiciones no laborales a agentes tóxicos es mucho más difícil de estimar, sobre todo a causa de la diversidad de agentes y a las dificultades existentes para medir la dosis y la duración de las exposiciones. Sean cuales sean las cifras exactas, las enfermedades medioambientales son causas principales de incapacidad y sufrimiento, además de representar una gran carga económica, sobre todo en los países subdesarrollados.

Las enfermedades medioambientales son consideradas a menudo consecuencia de desastres importantes, como la contaminación por metilmercurio de la bahía japonesa de Minamata en los años sesenta, el escape de gas isocianato de metilo en Bhopal (India) en 1984, el accidente nuclear de Chernóbil en 1986, la fuga nuclear de Fukushima tras el tsunami de 2011 y la intoxicación por plomo provocada por la ingesta de agua contaminada en la ciudad norteamericana de Flint en 2016. Por fortuna, se trata de episodios tan insólitos como poco frecuentes. Menos espectaculares, pero mucho más habituales, son las enfermedades y lesiones derivadas de la exposición crónica a concentraciones relativamente bajas de algunos contaminantes. Cabe señalar que hay una serie de factores, como las interacciones complejas que se establecen entre los contaminantes y que provocan efectos multiplicadores, así como la edad, la predisposición genética y las distintas sensibilidades de los tejidos de las personas expuestas, que colaboran y explican una amplia variación en la sensibilidad de cada persona. Las enfermedades relacionadas con la desnutrición son incluso más importantes. Se estima que en 2010 unos 925 millones de personas estaban malnutridas, lo que significa que lo estaba una de cada siete personas a nivel mundial. Los niños están afectados de forma desproporcionada por este proceso, que es responsable de más del 50% de la mortalidad infantil en todo el mundo.

En este capítulo analizaremos, en primer lugar, el problema emergente de los efectos del cambio climático sobre la salud. A continuación, se abordan los mecanismos de la toxicidad de las sustancias químicas y los agentes físicos y se valoran algunos trastornos medioambientales específicos, incluidos aquellos de origen nutricional.

EFECTOS SOBRE LA SALUD DEL CAMBIO CLIMÁTICO

Las determinaciones globales de temperatura demuestran que la Tierra se ha calentado de forma significativa desde comienzos del siglo XX y sobre todo desde mediados de la década de los sesenta.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Se han producido temperaturas máximas récord cada vez con más frecuencia, como ocurrió en 2005, 2010, 2014 y 2015 en cada registro de alta temperatura de ajuste sucesivo. Es importante recordar que 15 de los 16 años más cálidos registrados desde 1880 han ocurrido ya en el siglo XXI. En 2015, la temperatura global del planeta era 0,9 °C más alta que el valor promedio durante el siglo XX. Las temperaturas medias globales de los océanos también establecieron máximos históricos en 2015, con una temperatura media anual 0,74 °C por encima del valor medio durante el siglo XX. En el momento en que se escribe esta obra, parece que 2016 puede alcanzar o superar estos récords del año 2015.

El aumento de las temperaturas atmosféricas y oceánicas ha ocasionado un gran número de efectos, como cambios en la frecuencia de tormentas, sequía, inundaciones y pérdida masiva de hielo en Groenlandia, la Antártida y la inmensa mayoría de las regiones glaciales del planeta, junto con un espectacular adelgazamiento o incluso desaparición total del hielo en el océano Ártico. El deshielo de estas regiones glaciales y la expansión térmica de los océanos que se están calentando ha dado origen a una elevación media de 80 mm del nivel de los mismos desde 1993 y actualmente se está produciendo un incremento medio de 3,5 ± 0,4 mm/año.

Aunque los políticos hacen objeciones al respecto, entre los científicos se acepta, en general, que el cambio climático es consecuencia de la acción del ser humano, al menos en parte. La causa es el aumento de la concentración de gases de efecto invernadero en la atmósfera, en particular del dióxido de carbono (CO_2), liberado por la combustión de los combustibles fósiles (fig. 8.1A), así como del ozono (un importante contaminante atmosférico, descrito más adelante) y del metano. Esos gases, junto con el vapor de agua, producen el denominado «efecto invernadero» al absorber la energía irradiada desde la superficie de la Tierra, que, de otro modo, se perdería en el espacio. La concentración anual media de CO_2 atmosférico (en torno a 401 ppm) en 2015 fue mayor que en ningún otro momento en los últimos cerca de 650.000 años y se espera que, si no se producen cambios en el comportamiento humano, llegue a aumentar a entre 500 y 1.200 ppm al final de este siglo –unas concentraciones que no se han experimentado durante decenas de millones de años–. Este incremento se debe no solo al aumento de la producción de CO_2 sino también a la deforestación y al consiguiente descenso de la fijación del carbono por las plantas. En función del modelo informático que se utilice, se prevé que el aumento de las concentraciones de los gases con efecto invernadero cause un incremento de la temperatura global de 2-5 °C hacia el año 2100 (fig. 8.1B). Las consecuencias del cambio climático para la salud dependerán de su alcance y rapidez, de la intensidad de las consecuencias que se produzcan y de la capacidad del ser humano para mitigar los efectos nocivos. Sin embargo, incluso en la mejor situación posible, se espera que el cambio climático tenga un efecto negativo grave en la salud de las personas, al aumentar la incidencia de varias enfermedades, como las siguientes:

- *Enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias,* ya que todas ellas se reagudizan por las oleadas de calor y la contaminación atmosférica.
- *Gastroenteritis,* cólera y otras enfermedades infecciosas transmitidas por el agua y los alimentos, como consecuencia de la contaminación secundaria a las inundaciones y a la interrupción de los suministros de agua limpia, así como al tratamiento de las aguas residuales, después de lluvias intensas y otros desastres naturales.
- *Enfermedades infecciosas transmitidas por vectores,* como el paludismo y el dengue, debido a los cambios que se producen en el número de vectores y en su distribución geográfica en relación con el aumento de las temperaturas, la pérdida de las cosechas y una variación más extrema del clima (p. ej., fenómenos de El Niño más frecuentes e intensos).
- *Desnutrición,* causada por las modificaciones del clima local, que alteran la producción de las cosechas. Cabe esperar que todos esos cambios sean más graves en áreas tropicales, en las que las temperaturas medias podrían estar ya cerca de los niveles de tolerancia de la cosecha o incluso por encima; se calcula que en el año 2080 la productividad agrícola puede haber disminuido entre el 10 y el 25% en algunos países en vías de desarrollo como consecuencia del cambio climático.

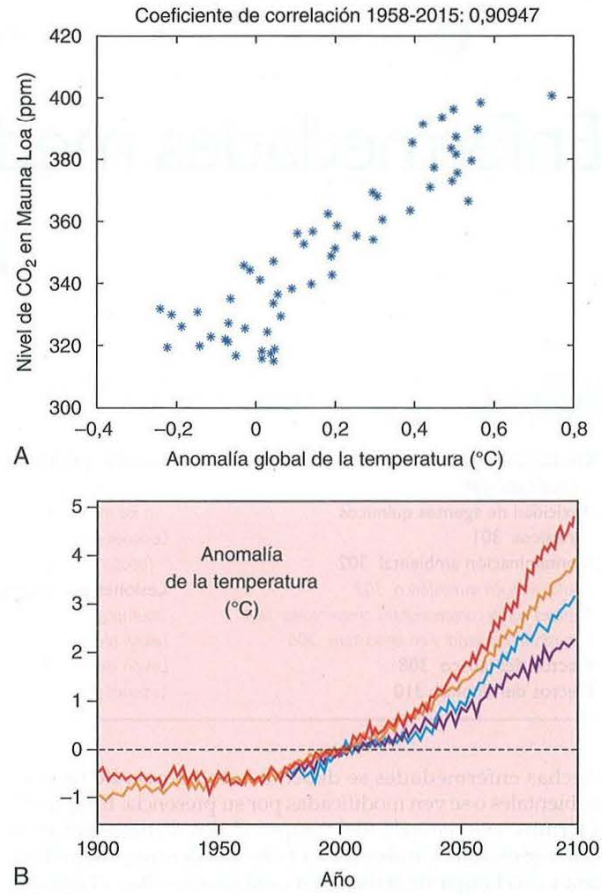


Figura 8.1 Cambio climático, pasado y futuro. (A) Correlación de las concentraciones de CO_2 medidas en el Mauna Loa Observatory de Hawái, con las tendencias medias globales de la temperatura desde mediados de los años sesenta. La «temperatura global» en un año dado se dedujo en el Hadley Center (Reino Unido) a partir de las mediciones obtenidas en más de 3.000 estaciones climáticas situadas alrededor del mundo. (B) Predicciones del incremento de la temperatura en el siglo XXI. Mediante varios modelos informáticos se trazan los aumentos esperados de las temperaturas globales de 2-5 °C en el año 2100. *(A, por cortesía del Dr. Richard Aster, Department of Geosciences, Colorado State University, Fort Collins, Colorado.)*

Más allá de esos efectos específicos de la enfermedad, se calcula que el derretimiento del hielo glaciar, en particular en Groenlandia y en otras partes del hemisferio norte, combinado con la expansión térmica de los océanos en proceso de calentamiento, elevará el nivel del mar entre 60 y 180 cm en el año 2100. Aproximadamente el 10% de la población mundial –alrededor de 600 millones de personas– vive en áreas situadas por debajo del nivel del mar que corren el riesgo de inundarse, aunque la elevación del nivel del mar se sitúe en el extremo inferior de esos cálculos. Por ejemplo, un aumento del nivel

booksmedicos.org

del mar de 45 cm sumergiría un 70% del territorio de las islas Maldivas en 2100, mientras que un aumento de 90 cm hundiría todas las islas en 2085. El desplazamiento resultante de las personas alterará las vidas y el comercio, lo que creará unas condiciones que favorecerán la inestabilidad política, la guerra y la pobreza, los «vectores» de la desnutrición, la enfermedad y la muerte. El reconocimiento a nivel mundial de los catastróficos efectos del cambio climático llevó a celebrar una histórica reunión de 196 países en París, Francia, a finales de 2015, en la que los países participantes acordaron el siguiente objetivo:

Mantener el aumento de temperatura media global muy por debajo de 2 °C por encima de los niveles preindustriales y realizar esfuerzos por limitar el aumento de temperatura a 1,5 °C por encima de dichos niveles, reconociendo que esto reduciría de forma significativa los riesgos y repercusiones del cambio climático.

TOXICIDAD DE AGENTES QUÍMICOS Y FÍSICOS

La *toxicología* se define como la ciencia de los venenos; estudia la distribución, los efectos y los mecanismos de acción de los agentes tóxicos. En sentido amplio, también incluye el estudio de los efectos de agentes físicos como las radiaciones y el calor. Cada año se producen en EE. UU. en torno a 1.800 millones de kilogramos de productos químicos, de los que 33 millones corresponden a carcinógenos conocidos. No obstante, en general, sabemos poco sobre los posibles efectos de los productos químicos sobre la salud. De los cerca de 100.000 productos químicos que se utilizan en EE. UU., menos del 1% han sido estudiados experimentalmente en relación con sus efectos en la salud.

A continuación, revisaremos conceptos básicos sobre la toxicidad de algunos productos químicos y sustancias exógenos.

- La definición de un veneno no es directa, sino que se trata de un concepto cuantitativo y que depende estrictamente de la dosis. Si se tiene en cuenta la proliferación de fármacos con efectos potencialmente nocivos, es incluso más válida en la actualidad la cita de Paracelso en el siglo XVI: «Todas las sustancias son venenos; solo la dosis precisa diferencia un veneno de un remedio».
- Las sustancias químicas exógenas, conocidas comúnmente como agentes xenobióticos, pueden ser absorbidas por el organismo mediante inhalación, ingestión o contacto cutáneo (fig. 8.2).
- Las sustancias químicas son excretadas por la orina o las heces, o son eliminadas por el aire espirado; de otro modo, se acumulan en huesos, grasa, cerebro u otros tejidos.
- Las sustancias químicas actúan unas veces en el lugar de entrada y otras son transportadas a otras localizaciones. Algunos agentes no se modifican al entrar en el organismo, pero la mayor parte de los disolventes y fármacos son metabolizados hasta formar productos hidrosolubles *(desintoxicación)* o bien son activados hasta formar metabolitos tóxicos.
- La mayor parte de los disolventes y fármacos son lipófilos, lo que facilita que sean transportados en sangre por lipoproteínas y que sean capaces de penetrar a través de los componentes lipídicos de las membranas celulares.
- Las reacciones que metabolizan los agentes xenobióticos hasta convertirlos en productos atóxicos o que los activan para producir compuestos tóxicos ocurren en dos fases (fig. 8.3; v. también fig. 8.2). En las reacciones de fase I, las sustancias químicas experimentan hidrólisis, oxidación o reducción. Los productos resultantes de las reacciones de fase I a menudo son metabolizados hasta convertirse en productos hidrosolubles gracias a las reacciones de fase II, como glucuronidación, sulfatación, metilación y conjugación con glutatión (GSH). Los compuestos hidrosolubles son excretados muy fácilmente.
- El sistema enzimático celular más importante implicado en las reacciones de fase I es el sistema citocromo P-450. El sistema P-450 aparece en todos los órganos del cuerpo, pero tiene una mayor actividad en el retículo endoplásmico (RE) del hígado. El sistema cataliza reacciones que pueden desintoxicar los xenobióticos o convertirlos en compuestos activos que causan lesión celular. Ambos tipos de reacciones pueden producir, como subproducto, especies reactivas de oxígeno (ERO), que pueden causar daño celular (descrito en el capítulo 2). Ejemplo de activaciones metabólicas de los productos químicos mediante el sistema P-450 son la conversión del tetracloruro de carbono al radical libre

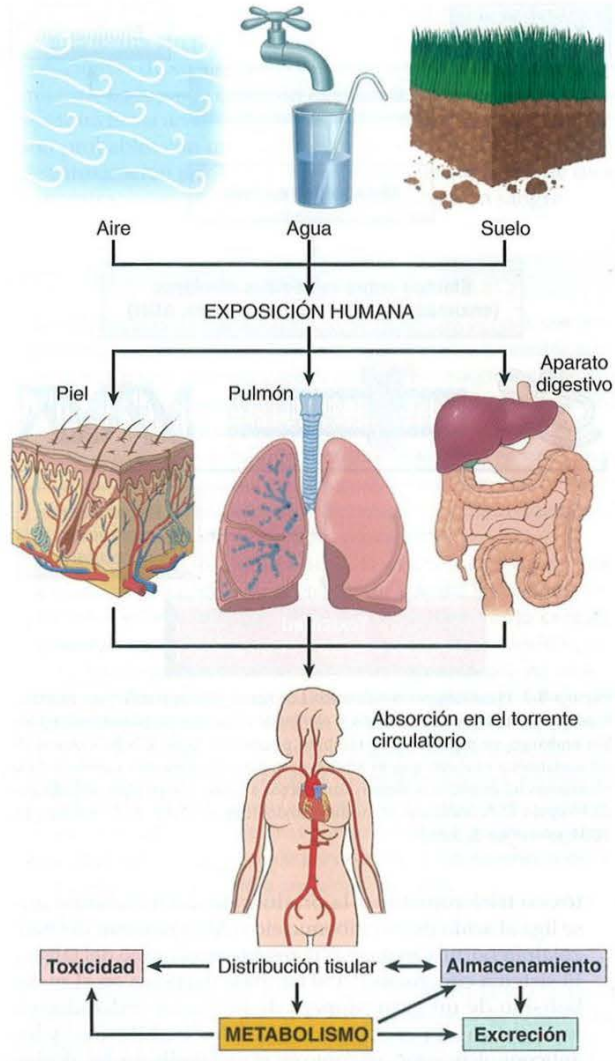


Figura 8.2 Exposición humana a contaminantes. Los contaminantes se encuentran en el aire, el agua y el suelo, y se absorben por los pulmones, el tubo digestivo y la piel. En el cuerpo pueden actuar en el lugar de absorción, pero, en general, son transportados por el torrente circulatorio hacia varios órganos, donde se almacenan o metabolizan. El metabolismo de los xenobióticos puede llevar a la formación de compuestos hidrosolubles que son excretados o a la activación del agente, creando un metabolito tóxico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

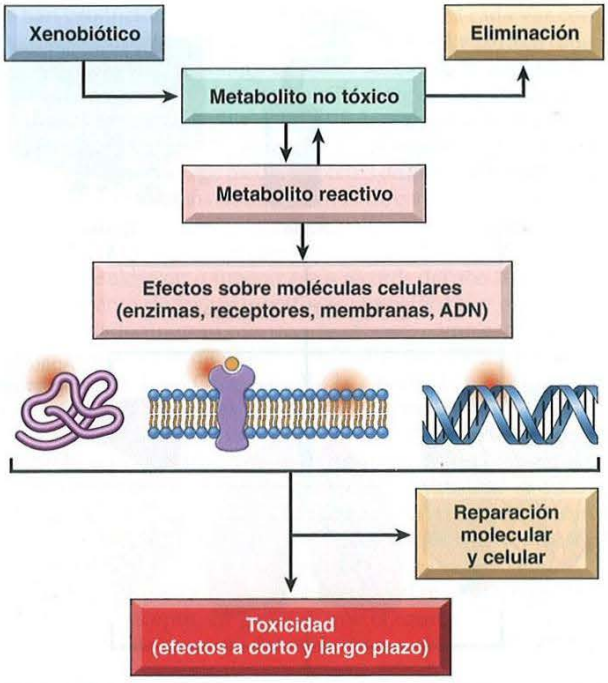


Figura 8.3 Metabolismo xenobiótico. Los xenobióticos pueden ser metabolizados a metabolitos no tóxicos y eliminados del cuerpo (desintoxicación). Sin embargo, su metabolismo también puede dar lugar a la formación de un metabolito reactivo que es tóxico para los componentes celulares. Si la reparación no es eficaz, se desarrollan efectos a corto y largo plazo. *(Modificado de Hodgson E:* A textbook of modern toxicology, *ed 3, Fig. 1–1. Hoboken, NJ, 2004, John Wiley & Sons.)*

tóxico triclorometilo y la producción del metabolito que se liga al ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir del benzo[*a*]pireno, un carcinógeno presente en el humo del tabaco. El sistema citocromo P-450 también participa en el metabolismo de un gran número de fármacos utilizados en terapéutica, como el paracetamol, los barbitúricos y los anticonvulsivantes, así como en el metabolismo del alcohol (descrito más adelante).

- La actividad de las enzimas P-450 varía ampliamente en cada persona, debido tanto a la existencia de polimorfismos en los genes que codifican las enzimas como a las interacciones con los fármacos que son metabolizados a través del sistema. La actividad de las enzimas también puede disminuir mediante el ayuno o la inanición, y aumenta por el consumo de alcohol y el tabaquismo.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Contaminación atmosférica

La contaminación del aire es una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial, sobre todo en personas de alto riesgo con enfermedades pulmonares o cardíacas de base. El aire que nos da la vida cuando respiramos también está cargado de muchas causas posibles de enfermedad. Los microorganismos aerógenos son causa de morbilidad y muerte desde hace mucho tiempo. Más extendidos están los productos químicos y contaminantes en partículas que se encuentran en el aire, tanto en los llamados países «desarrollados» como aquellos que se encuentran «en vías de desarrollo». Se conocen algunos riesgos específicos tanto del aire exterior como del interior.

Contaminación atmosférica en el exterior

El aire ambiente de los países industrializados está contaminado por una desagradable mezcla de gases y contaminantes en partículas, más aún en las ciudades y en la proximidad de industrias pesadas. En EE. UU., la Environmental Protection Agency (EPA) vigila y establece los límites superiores permisibles de seis contaminantes: dióxido de azufre, CO, ozono, dióxido de nitrógeno, plomo y macropartículas. En conjunto, algunos de esos agentes producen el *smog*, una consecuencia de sobra conocida que, a veces, ahoga ciudades importantes como El Cairo, Los Ángeles, Houston, Ciudad de México y São Paulo. Podría parecer que la contaminación atmosférica es un fenómeno moderno, pero no es así: Seneca escribió en el año 61 d. C. que notaba una alteración en su carácter en cuanto dejaba los «vapores pestilentes, el hollín y el aire pesado de Roma». La primera ley de control ambiental fue promulgada por Eduardo I en 1306 y fue muy directa en su simplicidad: «Aquel que sea encontrado culpable de quemar carbón sufrirá la pérdida de su cabeza». Lo que ha cambiado en los tiempos modernos es la naturaleza y las fuentes de los contaminantes aéreos, y los tipos de regulaciones que controlan su emisión. ¡Podría decirse que el hombre moderno ha perdido su cabeza al ahogarse a sí mismo en la contaminación!

Los pulmones soportan el peso de las consecuencias negativas de la contaminación atmosférica, pero los contaminantes aéreos afectan a muchos sistemas de órganos (al igual que sucede con los efectos del envenenamiento por plomo y CO, descritos más adelante). En el capítulo 13 se abordan con más detalle las enfermedades pulmonares que se producen como consecuencia de la contaminación. Aquí se comentan los principales efectos que tienen en la salud el ozono, el dióxido de azufre, las partículas y el CO (tabla 8.1).

El ozono es uno de los contaminantes atmosféricos más extendidos y en muchas ciudades sus niveles pueden superar los estándares de la EPA. Se trata de un gas que se forma por reacciones dependientes de la luz solar, en las que están implicados óxidos de nitrógeno, liberados, principalmente, por los tubos de escape de los automóviles. Junto a los óxidos y las macropartículas finas, el ozono forma parte del familiar *smog* (término derivado de las palabras *smoke* [«humo»] y *fog* [«niebla»]). Su toxicidad se debe a su participación en reacciones químicas que generan radicales libres, que lesionan las células que revisten el aparato respiratorio y los alvéolos. Las personas sanas pueden tolerar las concentraciones bajas de ozono, pero este puede ser nocivo para la función pulmonar, en especial en personas con asma o enfisema y cuando aparece junto a partículas contaminantes. Por desgracia, los contaminantes raramente se presentan aislados, sino que suelen aparecer combinados y crear verdaderas «mezclas explosivas».

Las centrales eléctricas y los procesos industriales alimentados con carbón y con derivados del petróleo emiten *dióxido de azufre, partículas y aerosoles ácidos* cuando queman esos combustibles. Entre ellos, las partículas parecen ser la causa principal de morbilidad y muerte. Las partículas menores de 10 μm de diámetro son particularmente nocivas, ya que, cuando son inhaladas, son transportadas por el aire inspirado hasta llegar a los alvéolos. Una vez allí, son fagocitadas por los macrófagos y neutrófilos, causan la liberación de mediadores (posiblemente porque activa los inflamasomas, v. capítulo 2) y provocan una reacción inflamatoria. Por el contrario, las partículas más grandes son eliminadas en la nariz o quedan atrapadas por el eficiente sistema mucociliar «escalera mecánica» y, por tanto, resultan menos peligrosas.

El *monóxido de carbono (CO)* es un gas inodoro, insípido, incoloro y no irritante, que se produce por la oxidación incompleta de materiales basados en carbono. Sus fuentes comprenden los motores de los automóviles, industrias que utilizan

booksmedicos.org

Tabla 8.1 Efectos adversos de los contaminantes aéreos

Contaminante	Poblaciones de riesgo	Efecto(s)
Ozono	Adultos y sanos niños	Disminución de la función pulmonar Aumento de la reactividad de las vías respiratorias Inflamación pulmonar
	Deportistas, trabajadores en exteriores	Disminución de la capacidad para realizar ejercicio físico
	Asmáticos	Aumento del número de hospitalizaciones
Dióxido de nitrógeno	Adultos sanos	Aumento de la reactividad de las vías respiratorias
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar
	Niños	Aumento de las infecciones respiratorias
Dióxido de sulfuro	Adultos sanos	Aumento de los síntomas respiratorios
	Pacientes con enfermedad pulmonar crónica	Aumento de la mortalidad
	Asmáticos	Aumento del número de hospitalizaciones Disminución de la función pulmonar
Aerosoles ácidos	Adultos sanos	Alteración de la eliminación mucociliar
	Niños	Aumento de las infecciones respiratorias
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar Aumento del número de hospitalizaciones
Partículas sólidas	Niños	Aumento de las infecciones respiratorias Disminución de la función pulmonar
	Pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca crónicas	Aumento de la mortalidad
	Asmáticos	Aumento del número de crisis asmáticas

Datos tomados de Health Effects of Outdoor Air Pollution, Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* 153:477, 1996.

combustibles fósiles, motores de petróleo domésticos y humo de cigarrillos. A menudo se detectan concentraciones bajas en el aire ambiente que contribuyen al deterioro de la función respiratoria, pero normalmente no suponen una amenaza para la vida. Sin embargo, las personas que trabajan en entornos cerrados con frecuentes exposiciones a humo, como los trabajadores en túneles y en garajes subterráneos, pueden desarrollar un envenenamiento crónico. El CO se incluye en este capítulo como contaminante aéreo, pero también es una causa importante de muerte accidental y suicida. En un garaje pequeño y cerrado, la salida de CO por el tubo de escape de un coche en marcha puede inducir un coma letal en 5 min. El CO es un asfixiante sistémico que produce la muerte al unirse a la hemoglobina e impedir el transporte de oxígeno. La hemoglobina tiene una afinidad 200 veces mayor por el CO que por el O_2. La carboxihemoglobina que se forma por la unión del CO no puede transportar el oxígeno. La hipoxia provoca la depresión del sistema nervioso central (SNC), que se desarrolla de una forma tan insidiosa que las víctimas, a menudo, no son conscientes de su situación y son incapaces de ayudarse a sí mismas. La hipoxia sistémica aparece cuando la hemoglobina se satura hasta un 20-30% con CO, y la inconsciencia y la muerte son probables con una saturación del 60-70%. El diagnóstico de intoxicación por CO se basa en la determinación de unas concentraciones altas de carboxihemoglobina en sangre.

MORFOLOGÍA

La **intoxicación crónica** por CO se desarrolla porque, una vez formada, la carboxihemoglobina es extraordinariamente estable, por lo que se puede acumular incluso con una exposición persistente a CO a bajas concentraciones y puede alcanzar una concentración en sangre que ponga en riesgo la vida. La hipoxia de desarrollo lento puede evolucionar y provocar alteraciones isquémicas generalizadas en el cerebro, especialmente en los ganglios de la base y los núcleos lenticulares. En general, el paciente se recupera al cesar la exposición al CO, aunque el daño neurológico puede persistir.

La **intoxicación aguda** por CO es consecuencia de una exposición accidental o de un intento de suicidio. En personas de piel clara se manifiesta por un característico **color rojo cereza generalizado de la piel y de las mucosas** producido por la carboxihemoglobina. Si la muerte es rápida, puede no haber cambios morfológicos, pero, si la supervivencia se prolonga, es posible detectar en el cerebro un ligero edema cerebral y hemorragias puntiformes, así como alteraciones neuronales inducidas por la hipoxia. Todos estos signos son inespecíficos y solo indican que hubo hipoxia sistémica (v. capítulo 23). La recuperación completa es posible en las víctimas que sobreviven a una intoxicación por CO, pero a veces puede persistir un cierto deterioro de la memoria, de la visión, de la audición y del habla.

Contaminación atmosférica en el interior

Como los hogares modernos se configuran cada vez más con sistemas domóticos para excluir el aire exterior, la posibilidad de que se produzca contaminación interior aumenta. El contaminante más frecuente es el humo del tabaco (descrito más adelante), pero otros agentes agresores son el CO, el dióxido de nitrógeno (mencionado antes como contaminante en el exterior) y el amianto (descrito en el capítulo 13). A continuación se comentan brevemente algunos otros agentes.

- *Humo por la quema de sustancias orgánicas*, que contiene varios óxidos de nitrógeno y partículas de carbono, es irritante, predispone a las personas expuestas a presentar infecciones pulmonares y puede contener hidrocarburos policíclicos carcinógenos. Se estima que un tercio del planeta, sobre todo en áreas en desarrollo, quema materiales que contienen carbono, como madera, estiércol o carbón, en sus casas para calentarse, cocinar u obtener luz.
- El *radón*, un gas radioactivo derivado del uranio, se encuentra con facilidad en terrenos y hogares. Aunque la exposición al radón puede causar cáncer de pulmón en mineros de uranio (especialmente en los fumadores), no parece que las exposiciones crónicas a bajas concentraciones que se producen en los hogares aumenten el riesgo de cáncer de pulmón, al menos en los no fumadores.
- Los *aerosoles biológicos* pueden contener agentes patógenos microbiológicos, como los que causan la enfermedad del legionario, la neumonía vírica y el resfriado común, así como alérgenos derivados de los epitelios de mascotas, los ácaros del polvo, y los hongos y mohos, que pueden provocar rinitis, irritación ocular e incluso asma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

RESUMEN

ENFERMEDADES MEDIOAMBIENTALES Y CONTAMINACIÓN MEDIOAMBIENTAL

- Las enfermedades medioambientales son trastornos causados por la exposición a agentes físicos o químicos presentes en el ambiente, en el lugar de trabajo o en el entorno individual.
- Las sustancias químicas conocidas como «agentes xenobióticos» son absorbidas por el organismo mediante inhalación, ingestión y contacto con la piel; son eliminadas o bien se acumulan en la grasa, el hueso, el cerebro y otros tejidos.
- Los agentes xenobióticos pueden convertirse en productos atóxicos o compuestos tóxicos (mediante una reacción en dos fases que implica la participación del sistema del citocromo P-450).
- Los contaminantes más frecuentes del aire son el ozono (que, en combinación con óxidos y partículas sólidas, forma el *smog*), dióxido de azufre, aerosoles ácidos y partículas de menos de 10 µm de diámetro.
- El CO es un contaminante del aire y una causa importante de muerte por exposición accidental y por suicidio; el CO muestra una alta afinidad por la hemoglobina, que provoca asfixia sistémica lo que da lugar a depresión del SNC.

Metales como contaminantes ambientales

A continuación, se describen el plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio, los metales pesados asociados más a menudo a efectos nocivos en las poblaciones humanas.

Plomo

El plomo es un metal que se absorbe con facilidad y se une a los grupos sulfhidrilo en las proteínas, interfiriendo en el metabolismo del calcio y ocasionando toxicidad hematológica, esquelética, neurológica, digestiva y renal. La exposición al plomo se produce a través del aire, de alimentos y de agua contaminados. En la mayor parte del siglo XX, las principales fuentes de plomo en el medioambiente fueron las pinturas domésticas y la gasolina. Aunque el uso de ambos contaminantes ha disminuido muchísimo, aún persisten muchas otras fuentes de plomo en el medioambiente, como minas, fundiciones, pilas y pinturas en aerosol, todos ellos fuentes de riesgo laboral. No obstante, la *pintura con plomo* que se desprende de las viviendas antiguas y la contaminación de los terrenos suponen los mayores riesgos para los más pequeños. Las concentraciones de plomo en la sangre de los niños que residen en viviendas antiguas pintadas con pinturas basadas en el plomo o que tienen polvo contaminado por esta sustancia suelen superar 5 µg/dl, nivel que los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) consideran como límite máximo para la exposición. En 2014-2016, se produjo un espectacular caso de contaminación por plomo del agua corriente en la ciudad norteamericana de Flint, Míchigan. La denominada «crisis del agua de Flint» se produjo cuando se modificó el origen del agua corriente de la ciudad del lago Huron al río Flint. Dado que el agua del río tiene una mayor concentración de cloruro que el agua de los lagos, disolvió el plomo de las tuberías de plomo con cientos de años de antigüedad. Esto provocó un aumento de la concentración de plomo en el agua corriente muy por encima del límite máximo aceptable de 15 partes por 1.000 millones (ppmm) en un 25% de los hogares, pero en algunos casos se alcanzaron las 13.200 ppmm. Esto condujo a que entre 6.000 y 12.000 personas de esta ciudad presentaran concentraciones muy altas de plomo en la sangre. El plomo en sangre resulta especialmente dañino para los niños, porque absorben más del 50% del plomo de los alimentos, frente al 15% en los adultos. La barrera hematoencefálica más permeable de los niños aumenta la susceptibilidad al daño cerebral. En la figura 8.4 se resumen las características del cuadro clínico de la intoxicación por plomo.

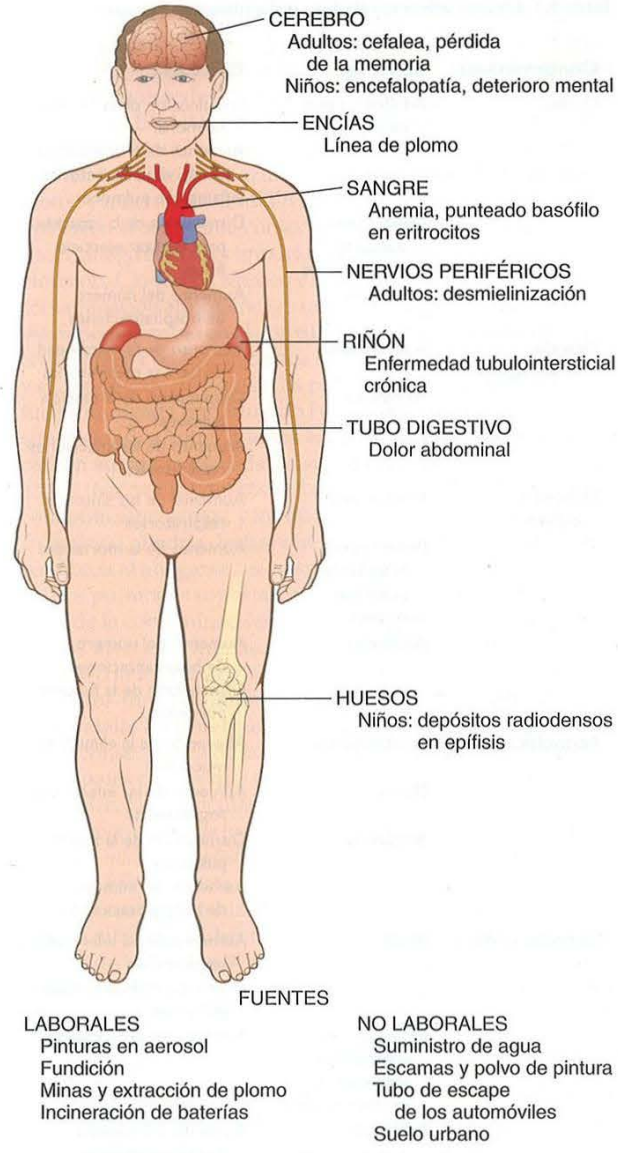


Figura 8.4 Características patológicas de la intoxicación por plomo.

La mayor parte del plomo absorbido (80-85%) es captado por dientes en desarrollo y por el hueso, donde compite con el calcio, fija los fosfatos, y su semivida es de 20-30 años. Aproximadamente, el 5-10% del plomo absorbido permanece en sangre y el resto se distribuye en los tejidos blandos. El exceso de plomo causa toxicidad sobre los tejidos nerviosos de adultos y niños; en los adultos predomina la neuropatía periférica, mientras que en los niños predominan los efectos centrales. Los efectos de la exposición crónica al plomo durante la infancia pueden ser sutiles, con una disfunción leve, pero en ocasiones son masivos y mortales. En los niños pequeños pueden producirse trastornos sensitivos, motores, intelectuales y psicológicos, incluidos una reducción

booksmedicos.org

Figura 8.5 Intoxicación por plomo. El trastorno del remodelado del cartílago calcificado de las epífisis *(flechas)* ha producido un acusado aumento de su radiodensidad, por lo que ahora aparecen tan radiopacas como el mismo hueso cortical. *(Por cortesía del Dr. GW Dietz: Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

del CI, trastornos en el aprendizaje, retraso del desarrollo psicomotor y, en los casos más graves, ceguera, psicosis, convulsiones y coma. Las neuropatías periféricas inducidas por plomo en adultos suelen remitir cuando se elimina la exposición, pero las alteraciones periféricas y del SNC en niños suelen ser irreversibles. Otros efectos del plomo se exponen a continuación.

El exceso de plomo interfiere en el remodelado normal del cartílago calcificado y de las trabéculas óseas primarias de las epífisis de los niños, provocando así un aumento de la densidad ósea, el cual se detecta en la radiografía como unas «líneas de plomo» radiodensas (fig. 8.5). También se observan unas líneas de plomo definidas en las encías, donde el exceso de plomo estimula la hiperpigmentación. *El plomo inhibe la cicatrización de las fracturas* (aumenta la condrogenia y retrasa la mineralización del cartílago). El plomo es eliminado por vía renal y la exposición aguda provoca lesión de los túbulos proximales.

El plomo muestra una alta afinidad por los grupos sulfhidrilo e interfiere en dos enzimas que participan en la síntesis del grupo hemo: ácido aminolevulínico deshidratasa y δ-ferroquelatasa. Se altera la incorporación del hierro en el grupo hemo, lo que produce *anemia*. En las membranas celulares, el plomo también inhibe las adenosina trifosfatasas dependientes de sodio y de potasio; este efecto incrementa la fragilidad de los eritrocitos y provoca *hemólisis*. El diagnóstico de la intoxicación por plomo requiere estar muy al corriente de su prevalencia. En ocasiones se sospecha en presencia de alteraciones neurológicas en niños o de una anemia inexplicada asociada a un punteado basófilo en los eritrocitos en adultos y niños. Para el diagnóstico definitivo es preciso demostrar que existe un aumento del plomo en sangre y de las concentraciones de protoporfirina libre eritrocítica (> 50 µg/dl) o, alternativamente, de las de protoporfirina-cinc. En los casos más leves de exposición al plomo, la anemia es en ocasiones la única anomalía detectada.

MORFOLOGÍA

Los principales objetivos anatómicos de la toxicidad del plomo son la sangre, la médula ósea, el sistema nervioso, el tubo digestivo y los riñones (v. fig. 8.4).

Las **alteraciones sanguíneas** son uno de los primeros signos de la acumulación del plomo y son características una anemia microcítica e hipocrómica asociada a un **punteado basófilo** típico en los eritrocitos. Esas alteraciones sanguíneas se deben a la inhibición de la síntesis del hemo en los progenitores eritroides de la médula ósea. Otra consecuencia de este bloqueo es que se forma protoporfirina-cinc en lugar de hemo, por lo que elevadas concentraciones de protoporfirina-cinc o de su metabolito, la protoporfirina libre eritrocítica, son indicadores importantes de la intoxicación por plomo.

Los niños son propensos a sufrir **daños cerebrales.** Las modificaciones anatómicas que subyacen en este deterioro no están bien delimitadas; en el extremo más grave del espectro se encuentran el edema cerebral, la desmielinización de la sustancia blanca del cerebro y del cerebelo, y la necrosis de las neuronas corticales, acompañada de proliferación difusa de astrocitos. En los adultos, la afectación del SNC es menos frecuente, pero también puede aparecer una **neuropatía periférica con desmielinización,** que típicamente afecta a las neuronas motoras que inervan los músculos que más se utilicen. Por tanto, los primeros en resultar dañados son, a menudo, los músculos extensores de la muñeca y los dedos, a los que sigue la parálisis de los músculos peroneos (**mano péndula** y **pie péndulo**).

El **tubo digestivo** también es un área importante de manifestaciones clínicas. El «cólico» por plomo se caracteriza por un dolor abdominal mal localizado y extremadamente intenso.

En los **riñones** puede producirse un daño tubular proximal con inclusiones de plomo intranucleares. El daño renal crónico provoca, finalmente, fibrosis intersticial y, posiblemente, insuficiencia renal y hallazgos indicativos de gota («gota saturnina»). En la figura 8.4 se muestran otras características de la intoxicación por plomo.

Mercurio

El mercurio, como el plomo, se une a grupos sulfhidrilo de determinadas proteínas con una elevada afinidad y esto provoca lesiones en el SNC y varios órganos más, como el tubo digestivo y los riñones. A lo largo de la historia, el ser humano ha encontrado muchos usos al mercurio: como pigmento en las pinturas rupestres, cosmético, tratamiento de la sífilis y componente de los diuréticos. La intoxicación por inhalación de vapores de mercurio se conoce desde hace tiempo; se asocia a temblores, gingivitis y conducta extraña, como la del «Sombrerero Loco», el personaje de *Alicia en el País de las Maravillas* de Lewis Carroll (en el pasado, el mercurio se utilizaba para la fabricación de los sombreros).

En la actualidad, las principales fuentes de exposición al mercurio son el pescado contaminado y las amalgamas dentales, que liberan vapores de mercurio. En algunas zonas del mundo, el mercurio utilizado en las minas de oro ha contaminado ríos y torrentes. El mercurio inorgánico procedente de la desgasificación natural de la corteza terrestre o de la contaminación industrial es convertido por las bacterias en compuestos orgánicos como metilmercurio. Este entra en la cadena alimentaria, y en los peces carnívoros, como el pez espada, el tiburón y el pescado azul, las concentraciones de mercurio son hasta 1 millón de veces más altas que en el agua. Casi el 90% del mercurio ingerido es absorbido en el tubo digestivo. Causaron una gran morbimortalidad tanto el consumo de pescado contaminado por liberación de mercurio en la bahía de Minamata y el río Agano en Japón, como el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

consumo de pan con grano tratado mediante un fungicida con metilmercurio en Iraq.

Los trastornos médicos relacionados con el episodio de Minamata se conocen como *«enfermedad de Minamata»* y entre ellos se encuentran la parálisis cerebral, la sordera, la ceguera y trastornos del SNC en los niños expuestos intraútero. *El cerebro en desarrollo es muy sensible al metilmercurio;* por este motivo, los CDC de EE. UU. recomiendan que las mujeres embarazadas reduzcan al mínimo el consumo de pescado que contenga mercurio.

El mercurio ingerido puede producir lesiones a nivel intestinal, con úlceras y diarrea sanguinolenta. En los riñones, el mercurio puede ser causa de necrosis tubular e insuficiencia renal.

Arsénico

Las sales de arsénico interfieren en varios aspectos del metabolismo celular y producen toxicidad, que es más prominente en el tubo digestivo, el sistema nervioso, la piel y el corazón. El arsénico fue el veneno preferido de los profesionales de la época de los Borgia y los Medici en el Renacimiento italiano. Actualmente, la exposición al arsénico sigue siendo un problema de salud relevante en muchas regiones del planeta. El arsénico se encuentra de forma natural en el agua y la tierra y se utiliza en conservantes de madera, herbicidas y otros productos agrícolas. Puede liberarse hacia el entorno en las industrias de la minería y la refinería. Aparece arsénico en la medicina tradicional china e india basada en hierbas y el trióxido de arsénico es un tratamiento de elección en la leucemia promielocítica aguda (v. capítulo 6). Se encuentran elevadas concentraciones de arsénico inorgánico en el agua subterránea de países como Bangladés, Chile y China. Entre 35 y 77 millones de personas de Bangladés consumen agua corriente contaminada por esta sustancia, lo que representa uno de los mayores riesgos ambientales de cáncer descritos jamás.

Cuando se ingiere en gran cantidad, el arsénico ocasiona toxicidad aguda que puede originar dolor abdominal intenso, diarrea, arritmias cardíacas, shock y síndrome de dificultad respiratoria, además de encefalopatía aguda. La toxicidad digestiva, cardiovascular y del SNC puede tener tal magnitud como para causar la muerte. Estos efectos pueden atribuirse a la interferencia en la fosforilación oxidativa mitocondrial. La exposición crónica al arsénico es causa de hiperpigmentación e hiperqueratosis cutánea, que puede seguirse de la aparición de carcinomas basocelulares y epidermoides (no melanomas). Estos pacientes pueden sufrir también una polineuropatía sensitivomotora simétrica. Los tumores cutáneos debidos al arsénico difieren de los producidos por la luz solar en que son lesiones múltiples y aparecen en palmas y plantas. La exposición al arsénico también se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar carcinomas de pulmón, aunque no se conoce bien el mecanismo de la carcinogenia por arsénico en la piel y los pulmones.

Cadmio

El cadmio resulta tóxico principalmente para los riñones y los pulmones por mecanismos poco claros, que pueden implicar un aumento de la producción de ERO. En contraste con los otros metales estudiados en esta sección, el cadmio es un agente tóxico relativamente moderno que se utiliza sobre todo en la fabricación de pilas de níquel-cadmio y que, por regla general, es eliminado en forma de residuo casero. El cadmio contamina la tierra y las plantas directamente o bien a través de los fertilizantes y del agua destinada al riego. En la población general, la fuente más importante de exposición al cadmio son los alimentos. La ingesta excesiva de este metal puede dar lugar a enfermedad pulmonar obstructiva e intoxicación renal, al principio como una lesión de los túbulos y, a veces, seguida de enfermedad renal en estadio terminal. La exposición al cadmio causa también anomalías óseas asociadas a pérdida de calcio. El agua contaminada con cadmio usada en Japón para el riego de campos de arroz causó en las mujeres posmenopáusicas una enfermedad conocida como «itai-itai» («huy, huy» como expresión de dolor), una combinación de osteoporosis y osteomalacia asociada con enfermedad renal. En una encuesta se ha observado que el 5% de la población de EE. UU. de 20 años o más de edad presenta concentraciones de cadmio en orina que, según los datos de los investigadores, producen lesiones renales leves y un aumento de la pérdida de calcio.

RESUMEN

EFECTOS TÓXICOS DE LOS METALES PESADOS

- En el ser humano, el plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio son los metales pesados que con más frecuencia se asocian a efectos tóxicos.
- Tras la ingestión, los niños absorben más plomo que los adultos; en aquellos, la principal fuente de exposición al plomo son las pinturas que lo contienen.
- El exceso de plomo causa trastornos del SNC en los niños y neuropatía periférica en los adultos. En los huesos, el plomo en exceso compite con el calcio e interfiere en el remodelado del cartílago; también provoca anemia.
- La principal fuente de mercurio es el pescado contaminado. El cerebro en desarrollo es muy sensible al metilmercurio, que se acumula en el mismo y bloquea los canales iónicos.
- La exposición del feto a altas concentraciones de mercurio en el útero puede dar lugar a la enfermedad de Minamata, caracterizada por parálisis cerebral, sordera y ceguera.
- El arsénico se encuentra de forma natural en la tierra y el agua; es el componente de algunos conservantes de la madera y de herbicidas. El exceso de arsénico interfiere en la fosforilación oxidativa mitocondrial y causa efectos tóxicos en el tubo digestivo, en el SNC y en el sistema cardiovascular; la exposición a largo plazo provoca polineuropatía, lesiones cutáneas y carcinomas.
- El cadmio procedente de las pilas de níquel-cadmio y de los fertilizantes químicos puede contaminar la tierra. El exceso de cadmio causa enfermedad pulmonar obstructiva y lesiones renales.

Exposición industrial y en agricultura

Cada año se producen en EE. UU. más de 10 millones de lesiones laborales y fallecen cerca de 65.000 personas como consecuencia de lesiones y enfermedades laborales. La exposición industrial a los agentes tóxicos es tan variada como lo es la misma industria. Las lesiones laborales varían desde meras irritaciones molestas de las vías respiratorias por vapores de formaldehído o amoníaco a cánceres de pulmón relacionados con la exposición al amianto, arsénico o uranio. En el ser humano, las enfermedades que se asocian a exposiciones laborales se mencionan en la tabla 8.2. Además de los metales tóxicos (descritos antes), otros agentes importantes que contribuyen a las enfermedades medioambientales son los siguientes:

- Los *disolventes orgánicos* son muy utilizados en grandes cantidades en todo el mundo. Algunos, como el cloroformo y el tetracloruro de carbono, se encuentran en los vapores de las sustancias utilizadas como desengrasantes, en la limpieza en seco y en decapantes. La exposición aguda a altas concentraciones de vapores de esos agentes puede causar mareos y confusión, con depresión del SNC e incluso coma.

booksmedicos.org

Tabla 8.2 Enfermedades humanas asociadas a exposiciones laborales

Órgano/sistema	Efecto(s)	Tóxico(s)
Aparato cardiovascular	Cardiopatía	CO, plomo, disolventes, cobalto, cadmio
Aparato respiratorio	Cáncer nasal	Isopropanol, polvo de madera
	Cáncer de pulmón	Radón, amianto, sílice, bis(clorometil)éter, níquel, arsénico, cromo, gas mostaza
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Polvo de grano, polvo de carbón, cadmio
	Hipersensibilidad	Berilio, isocianatos
	Irritación	Amoníaco, óxidos de azufre, formaldehído
	Fibrosis	Sílice, amianto, cobalto
Sistema nervioso	Neuropatías periféricas	Disolventes, acrilamida, cloruro de metilo, mercurio, plomo, arsénico, DDT
	Marcha atáxica	Clordano, tolueno, acrilamida, mercurio
	Depresión del SNC	Alcoholes, acetonas, aldehídos, disolventes
	Cataratas	Radiación ultravioleta
Aparato urinario	Toxicidad	Mercurio, plomo, éteres de glicol, disolventes
	Cáncer de vejiga	Naftilaminas, 4-aminobifenilo, bencidina, productos del caucho
Aparato reproductor	Infertilidad masculina	Plomo, plastificadores de ftalato
	Infertilidad femenina	Cadmio, plomo
	Teratogenia	Mercurio, bifenilos policlorados
Sistema hematopoyético	Leucemia	Benceno, radón, uranio
Piel	Foliculitis y dermatosis acneiforme	Bifenilos policlorados, dioxinas, herbicidas
	Cáncer	Radiación ultravioleta
Aparato digestivo	Angiosarcoma hepático	Cloruro de vinilo

CO, monóxido de carbono; *DDT*, diclorodifeniltricloroetano; *SNC*, sistema nervioso central.
Datos tomados de Leigh JP, Markowitz SB, Fahs M, et al: Occupational injury and illness in the United States: estimates of costs, morbidity, and mortality, *Arch Intern Med* 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN, editor: *Environmental and occupational medicine*, ed 2, Boston, 1992, Little, Brown, pp 1275; y Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE, editors: *A textbook of modern toxicology*, Stamford, CT, 1997, Appleton & Lange, pp 229.

Las concentraciones más bajas pueden ser tóxicas para el hígado y los riñones. La exposición laboral de los trabajadores del caucho al benceno y al 1,3-butadieno aumenta el riesgo de leucemia. El benceno se oxida a un epóxido a través de la enzima CYP2E1 hepática, un componente del sistema de enzimas P-450 que ya hemos mencionado. El epóxido y otros metabolitos alteran la diferenciación de las células progenitoras en la médula ósea, y pueden provocar aplasia medular y leucemia mieloide aguda.

- Los *hidrocarburos policíclicos* son liberados durante la combustión de carbón y gas, en particular con las temperaturas altas que se usan en las fundaciones de acero y que también están presentes en el alquitrán y el hollín (Pott identificó el hollín como causa de cánceres de escroto en deshollinadores en 1775, como se describe en el capítulo 6). Los hidrocarburos policíclicos son unos de los más potentes carcinógenos, y la exposición industrial se ha relacionado como causa de cáncer de pulmón y de vejiga.
- Los *organoclorados* (y los compuestos orgánicos halogenados en general) son productos sintéticos que se resisten a la degradación y que son lipófilos. Algunos importantes organoclorados que se usan como pesticidas son el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y sus metabolitos, y otros agentes, como el lindano, la aldrina y la dieldrina. Los organoclorados no pesticidas son bifenilos policlorados (PCB) y la dioxina (TCDD [2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina]). El DDT fue prohibido en EE. UU. en 1973, pero más de la mitad de la población tiene concentraciones séricas detectables de p,p′-DDE, un metabolito del DDT de larga duración, incluidas las personas nacidas después de que entrase en vigor la prohibición del DDT. Los PCB y la TCDD también se detectan en sangre en la mayor parte de la población estadounidense. En el ser humano, la intoxicación aguda por DDT provoca toxicidad neurológica. La mayoría de los organoclorados son perturbadores endocrinos y actúan como antiestrógenos y antiandrógenos en animales de laboratorio, pero aún se desconocen los efectos a largo plazo en la salud en el ser humano.
- Los *organoclorados no pesticidas* incluyen bifenilos policlorados (PCB) y dioxina (TCDD [2,3,7,8-tetraclorodibenceno-p-dioxina]). Las dioxinas y los PCB pueden causar trastornos cutáneos como foliculitis y dermatosis acneiforme que se conoce como cloracné, que consiste en acné, formación de quistes, hiperpigmentación e hiperqueratosis, en general por toda la cara y detrás de las orejas. Se puede acompañar por anomalías en el hígado y en el SNC. Como los PCB inducen el sistema enzimático P-450, los trabajadores expuestos a esas sustancias pueden mostrar alteraciones del metabolismo de los fármacos. Los desastres ambientales de Japón y China que tuvieron lugar a finales de los años sesenta causados por el consumo de aceite de arroz contaminado por PCB supusieron el envenenamiento de 2.000 personas en cada episodio. Las principales manifestaciones de la enfermedad (*yusho* en Japón, *yu-cheng* en China) fueron el cloracné, y la hiperpigmentación de la piel y de las uñas.
- El *bisfenol A* (BPA) se utiliza en la síntesis de envases de policarbonato para alimentos y agua, así como de resinas epoxi que revisten prácticamente todos los frascos y latas de alimentos. Por tanto, la exposición al BPA es prácticamente ubicua en el ser humano. Desde hace tiempo se sabe que el BPA es un posible perturbador endocrino. En varios estudios retrospectivos de gran tamaño se ha relacionado la elevación de BPA en orina con la enfermedad cardíaca en poblaciones adultas. Además, los lactantes que beben de envases que contienen BPA pueden ser particularmente sensibles a sus efectos endocrinos. En 2010, Canadá fue el primer país que incluyó el BPA en la lista de sustancias tóxicas, por lo que los principales fabricantes de biberones y tazas para beber «a sorbitos» han dejado de utilizar este material en su proceso de fabricación. Sin embargo, aún se desconoce la amplitud de los riesgos para la salud del ser humano relacionados con el BPA, por lo que son necesarios más estudios.
- El *cloruro de vinilo*, utilizado en la síntesis de resinas de polivinilo, puede causar angiosarcoma hepático, un tipo raro de tumor hepático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- La inhalación de *polvos minerales* provoca enfermedades pulmonares crónicas y no neoplásicas llamadas neumoconiosis. Este grupo de trastornos incluye afecciones producidas por partículas orgánicas e inorgánicas, así como enfermedades pulmonares no neoplásicas provocadas por vapores y humos químicos. Las neumoconiosis más comunes están causadas por exposiciones a: polvo de carbón (minas de carbón), sílice (chorro de arena, sección de la roca), amianto (minas, fabricación, aislantes) y berilio (minas, fabricación). La exposición a estos agentes casi siempre se produce en el lugar de trabajo. Sin embargo, el aumento de riesgo de cáncer debido a la exposición al amianto debe ampliarse a los familiares de los trabajadores, así como a otras personas expuestas fuera del lugar de trabajo. Las neumoconiosis y su patogenia se describen en el capítulo 13.

EFECTOS DEL TABACO

El tabaco es la causa exógena más común de cáncer en el ser humano; es responsable del 90% de los cánceres de pulmón. Aunque el responsable principal es el tabaquismo, el consumo de tabaco no fumado (en polvo, para mascar) también es nocivo para la salud y es una importante causa de cáncer de la cavidad oral. El consumo de productos del tabaco no solo crea riesgos personales; la inhalación pasiva de humo de tabaco en el ambiente («fumador pasivo») también causa cáncer de pulmón en los no fumadores. Desde 1998 a 2007 se produjo una modesta reducción de la incidencia de consumo tabáquico en EE. UU., pero esta tendencia se ha interrumpido y aproximadamente un 20% de los adultos siguen fumando. En estos últimos años, China se ha convertido en el máximo productor y consumidor de cigarrillos. En este país, hay unos 350 millones de fumadores, que consumen en conjunto un 33% de todos los cigarrillos mundiales. En el mundo, el tabaquismo provoca cada año más de 4 millones de muertes (sobre todo por enfermedad cardiovascular), diversos tipos de cáncer y trastornos respiratorios crónicos. Se espera que hasta el año 2020 mueran anualmente unos 8 millones de personas debido al tabaco, con un mayor incremento en los países subdesarrollados. Asimismo, se estima que de las personas vivas en la actualidad morirán a causa de enfermedades relacionadas con el tabaco aproximadamente unos 500 millones. Solo en EE. UU., el tabaco es responsable de más de 400.000 muertes anuales, un tercio por cáncer de pulmón.

El tabaquismo es la causa de muerte humana prevenible más importante. Reduce la supervivencia global y su impacto depende de la dosis. Por ejemplo, mientras que a los 70 años vive aún el 80% de la población de no fumadores, entre los fumadores de la misma edad sobreviven tan solo cerca del 50% (fig. 8.6). Dejar de fumar reduce enormemente el riesgo de muerte por cáncer de pulmón; asimismo, ejerce un efecto, aunque reducido, en personas que dejan de fumar a los 60 años. A continuación, describimos algunos de los agentes que contiene el tabaco y las enfermedades asociadas a su consumo. Los efectos negativos que provoca el tabaquismo en varios sistemas de órganos se muestran en la figura 8.7.

El número de agentes químicos contenidos en el humo del tabaco que podrían ser tóxicos es inmenso. En la tabla 8.3 se presenta solo una lista parcial y se comenta el tipo de lesión producida por esos agentes. La nicotina, un alcaloide presente en las hojas del tabaco, no es una causa directa de enfermedades relacionadas con el tabaco, pero causa una intensa adicción. La nicotina se une a receptores cerebrales y es responsable de los efectos agudos del tabaquismo mediante la liberación de catecolaminas, como aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, e incremento de la contractilidad y del gasto cardíacos.

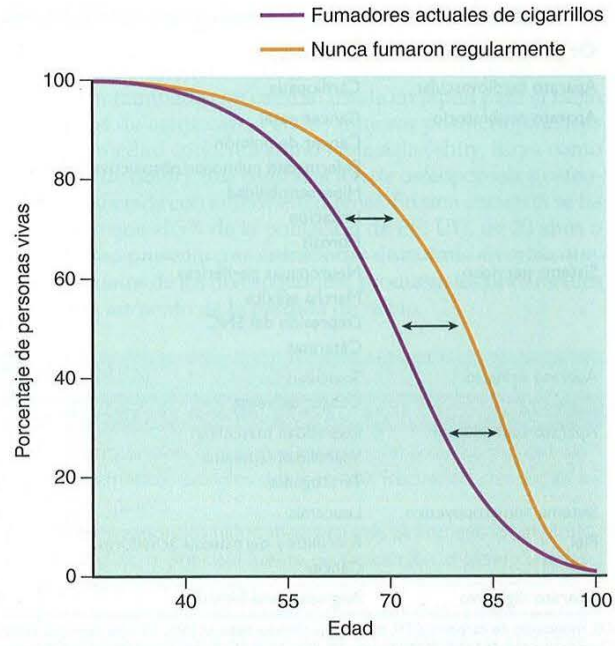


Figura 8.6 Efectos del tabaquismo sobre la supervivencia. En el estudio se compararon las tasas de mortalidad específicas de edad de los fumadores actuales de cigarrillos con las tasas de las personas que nunca habían fumado de modo habitual (British Doctors Study). Medida a los 75 años, la diferencia de supervivencia entre los fumadores y los no fumadores fue de 7,5 años. *(Modificado de Stewart BW, Kleihues P, editors:* World cancer report, *Lyon, 2003, IARC Press.)*

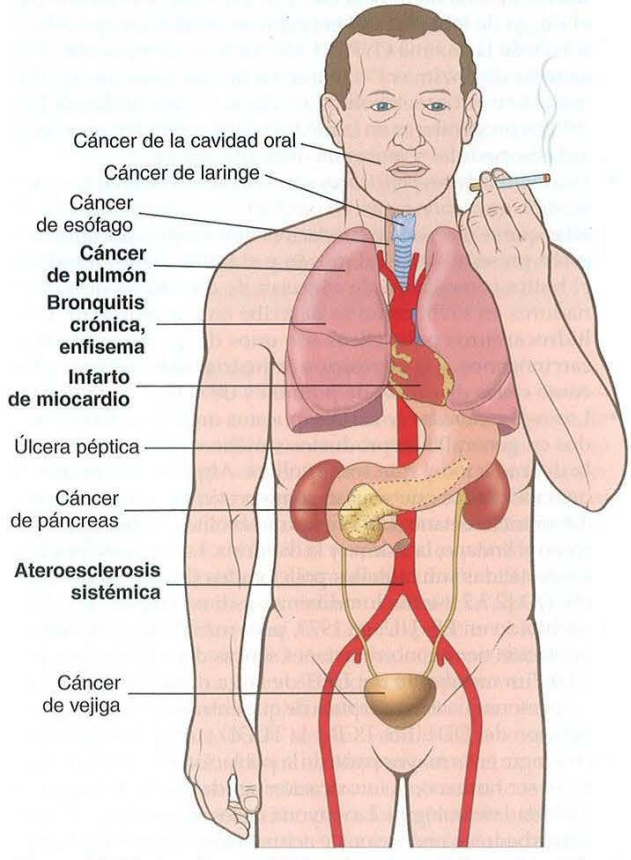


Figura 8.7 Efectos adversos del tabaquismo. Los más frecuentes están en negrita.

booksmedicos.org

Tabla 8.3 Efectos de algunos componentes del tabaco

Sustancia	Efecto(s)
Alquitrán	Carcinogenia
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Carcinogenia
Nicotina	Estimulación ganglionar y depresión, promoción de tumores
Fenol	Promoción de tumores; irritación mucosa
Benzopireno	Carcinogenia
Monóxido de carbono	Alteración del transporte y utilización de oxígeno
Formaldehído	Toxicidad para los cilios; irritación mucosa
Óxidos de nitrógeno	Toxicidad para los cilios; irritación mucosa
Nitrosamina	Carcinogenia

Tabla 8.4 Carcinógenos específicos de órgano presentes en el humo de tabaco

Órgano	Carcinógeno(s)
Pulmón, laringe	Hidrocarburos aromáticos policíclicos 4-(metilnitrosoamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) Polonio 210
Esófago	*N'*-nitrosonornicotina (NNN)
Páncreas	NNK
Vejiga	4-aminobifenilo, 2-naftilamina
Cavidad oral (fumado)	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, NNK, NNN
Cavidad oral (aspirado)	NNK, NNN, polonio 210

Datos tomados de Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH, editor: *Environmental and occupational medicine*, ed 2, Boston, 1992, Little, Brown, pp 1211.

Las enfermedades causadas más a menudo por el tabaquismo son las pulmonares y entre ellas se encuentran el enfisema, la bronquitis crónica y el cáncer de pulmón; todas ellas se estudian en el capítulo 13. Los mecanismos responsables de algunas enfermedades producidas por el tabaco son los siguientes:

- *Efecto irritante directo sobre la mucosa traqueobronquial* que produce inflamación y aumento de la producción de moco (bronquitis). El humo de los cigarrillos también causa el reclutamiento de leucocitos en el pulmón, con un aumento de la producción local de elastasa y la lesión posterior del tejido pulmonar, que da lugar a un enfisema.
- *Carcinogenia.* Los componentes del humo del tabaco, especialmente hidrocarburos policíclicos y nitrosaminas (tabla 8.4), son potentes carcinógenos en animales y muy probablemente intervengan en la etiología de los carcinomas de pulmón en el ser humano (v. capítulo 13). El riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón está relacionado con la intensidad de la exposición, expresada con frecuencia en términos de «cajetillas-años» (p. ej., 1 cajetilla al día durante 20 años es igual a 20 cajetillas-años) o los cigarrillos fumados al día (fig. 8.8). Además de los cánceres de pulmón, el humo de tabaco contribuye también a la aparición de cáncer en la cavidad oral, en el esófago, en el páncreas y en la vejiga urinaria. En la tabla 8.4 se ofrece una lista de los carcinógenos específicos de órgano que contiene el humo de tabaco. Además, fumar multiplica el riesgo de otras influencias carcinógenas; ejemplos bien conocidos de ello son que la incidencia de carcinoma de pulmón es 10 veces mayor en trabajadores del amianto y en mineros de uranio fumadores respecto a los que no lo son. La combinación de consumo de tabaco (mascado o fumado) y de alcohol tiene efectos multiplicadores sobre el riesgo de cáncer de boca, laringe y esófago. Se muestra un ejemplo de la interacción carcinógena de estas adicciones, demasiado frecuentes, en relación con el cáncer de laringe (fig. 8.9).
- La *ateroesclerosis* y su complicación principal, el infarto agudo de miocardio, está claramente relacionada con el tabaquismo. Los mecanismos causales probablemente se relacionen con varios cambios, como una mayor agregación plaquetaria, un descenso del aporte de oxígeno miocárdico (por una neumopatía significativa, junto con la hipoxia relacionada con el contenido de CO del humo del tabaco), acompañado de una mayor demanda de oxígeno y un umbral disminuido para la fibrilación ventricular. Casi un tercio de todos los ataques de corazón se asocian a tabaquismo. Fumar tiene un efecto multiplicador cuando se combina con hipertensión e hipercolesterolemia.

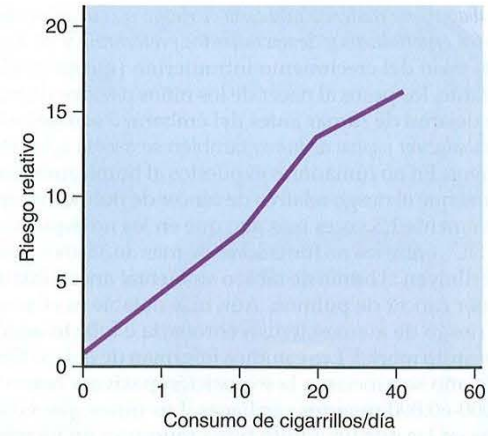


Figura 8.8 El riesgo de cáncer de pulmón está determinado por el número de cigarrillos consumidos.\ *(Datos tomados de Stewart BW, Kleihues P, editors:* World cancer report, *Lyon, 2003, IARC Press.)*

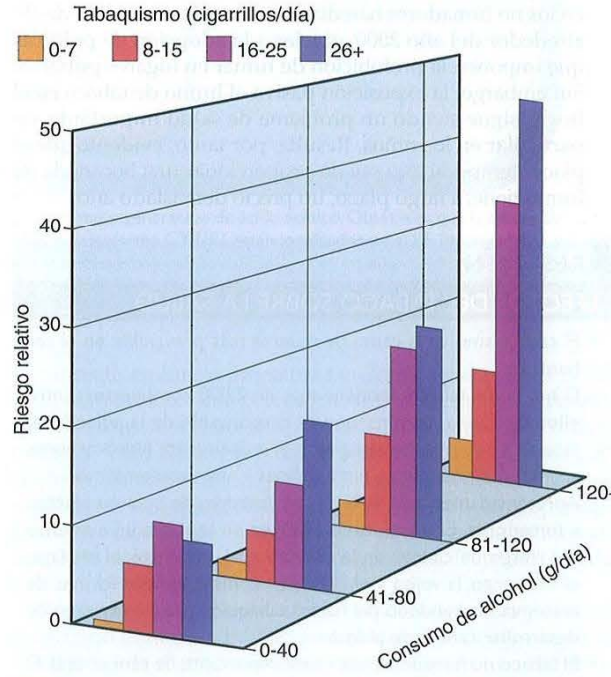


Figura 8.9 Aumento multiplicativo del riesgo de cáncer de laringe a partir de la interacción entre tabaquismo y consumo de alcohol. *(Datos tomados de Stewart BW, Kleihues P, editors:* World cancer report, *Lyon, 2003, IARC Press.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- *El tabaquismo materno aumenta el riesgo de que se produzcan abortos espontáneos y de nacimientos pretérmino* y se asocia a un retraso del crecimiento intrauterino (v. capítulo 7); no obstante, los pesos al nacer de los niños nacidos de madres que dejaron de fumar antes del embarazo son normales.
- La *inhalación pasiva de humo* también se asocia a los efectos nocivos. En no fumadores expuestos al humo ambiental, se estima que el riesgo relativo de cáncer de pulmón es aproximadamente 1,3 veces más alto que en los no expuestos. En EE. UU., entre los no fumadores de más de 35 años de edad, se atribuyen al humo de tabaco ambiental unas 3.000 muertes por cáncer de pulmón. Aún más notable es el aumento del riesgo de ateroesclerosis coronaria e infarto agudo de miocardio mortal. Los estudios informan de que en EE. UU. cada año se asocian a la exposición pasiva a humo unas 30.000-60.000 muertes cardíacas. Los niños que viven en casas en las que un adulto fuma muestran un incremento de enfermedades respiratorias y asma. La inhalación pasiva de humo en no fumadores se estima determinando las concentraciones sanguíneas de cotinina, un metabolito de la nicotina. En EE. UU., las concentraciones medias de cotinina en los no fumadores han disminuido más de un 60% desde alrededor del año 2000, gracias a la adopción de políticas que imponen la prohibición de fumar en lugares públicos. Sin embargo, la exposición pasiva al humo de tabaco en el hogar sigue siendo un problema de salud importante, en particular en los niños. Resulta, por tanto, evidente que el placer temporal que pueda proporcionar una bocanada de humo tiene, a largo plazo, un precio demasiado alto.

RESUMEN

EFECTOS DEL TABACO SOBRE LA SALUD

- El tabaquismo es la causa de muerte más prevenible en el ser humano.
- El humo del tabaco contiene más de 2.000 compuestos. Entre ellos figuran la nicotina, que es responsable de la adicción al tabaco, y potentes carcinógenos, principalmente hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y aminas aromáticas.
- Aproximadamente el 90% de los cánceres de pulmón afectan a fumadores. El tabaquismo también se asocia a un aumento del riesgo de cáncer en la cavidad oral, la laringe, el esófago, el estómago, la vejiga y el riñón, así como a algunas formas de leucemia. El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.
- El tabaco no fumado es una causa importante de cáncer oral. El tabaco interacciona con el alcohol multiplicando el riesgo de presentar cáncer de boca, laringe y esófago; también aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón a causa de exposiciones a amianto, uranio y otros agentes en el lugar de trabajo.
- El tabaquismo es un importante factor de riesgo de ateroesclerosis y de infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular periférica y cerebrovascular. En el pulmón, además de cáncer, provoca enfisema, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- El tabaquismo materno aumenta el riesgo de aborto, parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino.

EFECTOS DEL ALCOHOL

El etanol se consume, al menos en parte, a causa de sus propiedades para producir alteraciones del humor, y cuando ello se hace con moderación es socialmente aceptable y no resulta nocivo. Cuando se ingieren cantidades excesivas, el alcohol causa lesiones físicas y psicológicas graves. Nuestro objetivo es describir las lesiones directamente asociadas al abuso de alcohol.

A pesar de toda la atención prestada a la adicción a drogas ilegales, el abuso del alcohol sigue siendo un peligro muy extendido y que se cobra muchas vidas. El 50% de los adultos de los países occidentales consumen alcohol y cerca del 5-10% presentan alcoholismo crónico. Se estima que *en EE. UU. hay más de 10 millones de alcohólicos crónicos y que el consumo de alcohol provoca más de 100.000 muertes cada año.* Casi el 50% de estas muertes son el resultado de accidentes causados por conductores ebrios y suicidios u homicidios relacionados con el alcohol, y aproximadamente el 15% son consecuencia de una cirrosis hepática.

Tras consumirlo, el etanol es absorbido sin modificaciones en el estómago y el intestino delgado. A continuación, se distribuye por todos los tejidos y fluidos del organismo en proporción directa a la concentración sanguínea. Menos del 10% es eliminado sin sufrir modificaciones a través de la orina, del sudor y de la respiración. La cantidad espirada es proporcional a la concentración sanguínea y constituye la base de la prueba de inhalación empleada por las autoridades. En la mayor parte de EE. UU., la definición legal de «conductor ebrio» se hace tras el hallazgo en sangre de una concentración de 80 mg/dl. Esta concentración de alcohol puede alcanzarse en un adulto promedio tras el consumo de tres bebidas convencionales, como tres botellas de cerveza (33 cl), 450 ml de vino o 150 ml de alcohol de alta graduación. A partir de 200 mg/dl se produce obnubilación, estupor a partir de 300 mg/dl y, cuando se sobrepasa esta concentración, sobreviene el coma, con riesgo de parada respiratoria. El metabolismo basal influye sobre la concentración de alcohol en sangre. Los alcohólicos crónicos presentan tolerancia al alcohol y lo metabolizan a una velocidad superior a la normal, por lo que tienen concentraciones máximas más bajas que la media para el mismo consumo. La mayor parte del alcohol de la sangre es metabolizada a acetaldehído en el hígado por tres sistemas enzimáticos: alcohol deshidrogenasa, isoenzimas del sistema citocromo P-450 y catalasa (fig. 8.10). De ellos, *la principal enzima implicada en el metabolismo del alcohol es la alcohol deshidrogenasa,* que se localiza en el citosol de los hepatocitos. No obstante, si las concentraciones de alcohol en sangre son altas, el sistema oxidante de etanol de los microsomas también tiene una función importante. Este sistema involucra enzimas del sistema citocromo P-450, en particular la isoforma CYP2E1, localizada en el RE liso. La inducción de enzimas del sistema P-450 por el alcohol explica el aumento de la susceptibilidad de los alcohólicos a otros compuestos que son metabolizados a través de este mismo sistema enzimático, como son algunos fármacos y drogas (paracetamol y cocaína), anestésicos, carcinógenos y disolventes industriales. No obstante, cabe destacar que el alcohol, cuando se encuentra en sangre en concentraciones altas, compite con otros sustratos de la isoforma CYP2E1, lo que puede retrasar el catabolismo de otras sustancias y potenciar sus efectos. La catalasa tiene una importancia menor y es responsable solo del 5% del metabolismo del alcohol. El acetaldehído que se produce en esos sistemas se convierte, a su vez, en acetato mediante la acetaldehído deshidrogenasa, que se utiliza en la cadena respiratoria mitocondrial.

El metabolismo del etanol da lugar a varios efectos tóxicos, de los cuales los siguientes son algunos de los más importantes:

- La *oxidación del alcohol* por el alcohol deshidrogenasa disminuye el dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD^+) y aumenta el NADH (la forma reducida del NAD^+). El NAD^+

booksmedicos.org

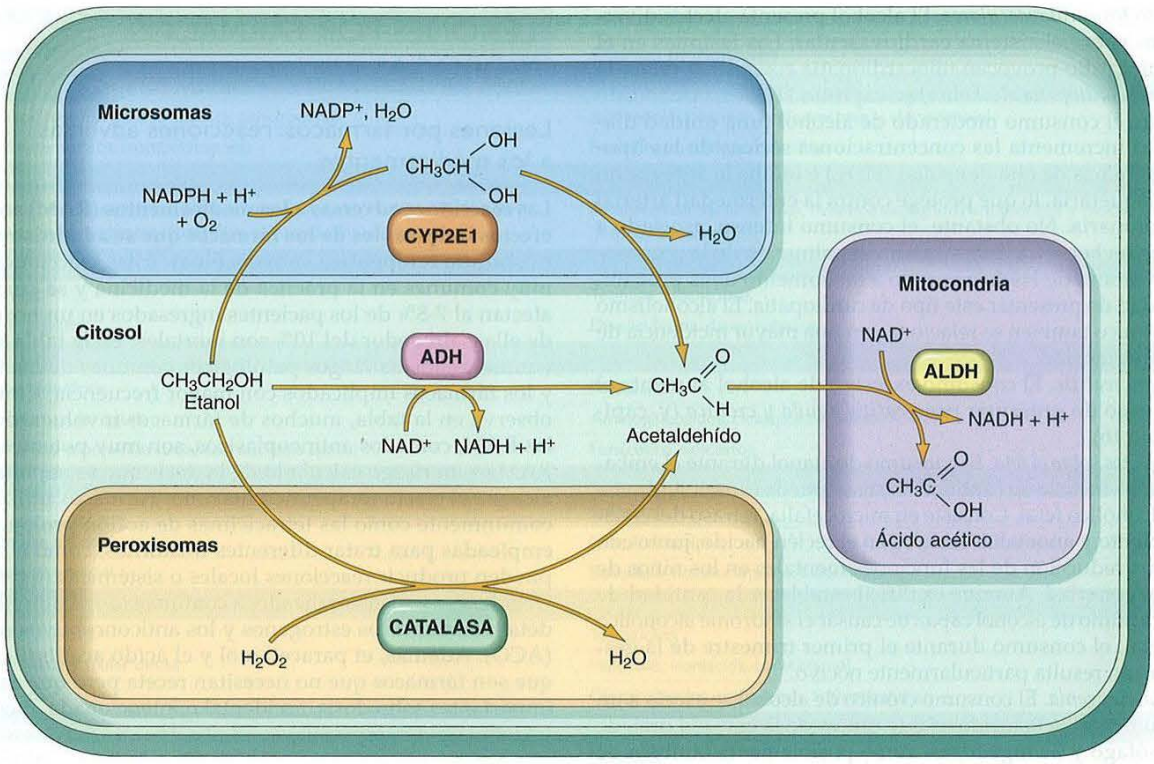


Figura 8.10 Metabolismo del etanol: oxidación de etanol a acetaldehído por tres vías distintas y generación de ácido acético. Obsérvese que la oxidación por la alcohol deshidrogenasa (ADH) ocurre en el citosol; que el sistema del citocromo P-450 y su isoforma CYP2E1 están localizados en el RE (microsomas), y que la catalasa se encuentra en los peroxisomas. La oxidación de acetaldehído por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) tiene lugar en las mitocondrias. *(Datos tomados de Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD, editor:* Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons, *ed 6, New York, 2001, McGraw-Hill, pp 133.)*

es necesario para la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Su deficiencia es la principal causa de la *acumulación de grasa* que se produce en el hígado de los alcohólicos. El incremento de la relación NADH/NAD^+ en los alcohólicos también provoca acidosis láctica.

- La *toxicidad por acetaldehído* puede causar algunos efectos agudos del alcohol. El metabolismo del acetaldehído difiere en distintas poblaciones debido a variaciones genéticas. Cabe destacar que prácticamente el 50% de la población asiática expresa una forma defectuosa de la acetaldehído deshidrogenasa. Después de la ingestión de alcohol, estas personas presentan sofocos, taquicardia e hiperventilación debido a la acumulación del acetaldehído.
- *Formación de ERO.* El metabolismo del etanol en el hígado mediante la isoforma CYP2E1 produce ERO y provoca peroxidación lipídica de las membranas celulares. No obstante, aún no se conocen con detalle los mecanismos precisos que explican la lesión celular inducida por el alcohol.
- *Liberación de endotoxinas.* El alcohol puede causar la liberación de endotoxinas (lipopolisacáridos), un producto de las bacterias gramnegativas, desde la flora intestinal. La endotoxina estimula la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) y de otras citocinas desde los macrófagos circulantes y desde las células de Kupffer en el hígado, lo que provoca una lesión celular.

El alcoholismo agudo afecta principalmente al SNC, pero también induce lesiones hepáticas y gástricas reversibles. Se acumulan múltiples gotas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos (*cambio graso* o *esteatosis hepática*), incluso cuando la ingestión de alcohol es moderada. El daño gástrico se presenta en forma de *gastritis y úlceras agudas*. En el SNC, el alcohol actúa como depresor y afecta, en primer término, a estructuras subcorticales que modulan la actividad cortical cerebral. Por tanto, se estimulan y alteran las conductas corticales, motoras e intelectuales. Cuando las concentraciones sanguíneas van aumentando progresivamente, se deprimen las neuronas corticales y después los centros bulbares inferiores, incluidos los que regulan la respiración. Después, puede producirse una parada respiratoria.

El **alcoholismo crónico** afecta no solo al hígado y al estómago sino también a prácticamente todos los demás órganos y tejidos. Los alcohólicos crónicos presentan una morbilidad significativa y tienen una esperanza de vida más corta, relacionada, principalmente, con los problemas de hígado, del aparato digestivo, del SNC, del sistema cardiovascular y del páncreas.

- El *hígado* es la principal localización de las lesiones crónicas. Además de las ya mencionadas lesiones grasas, el alcoholismo crónico causa hepatitis alcohólica y cirrosis (v. capítulo 16). La cirrosis se asocia a hipertensión portal y a un aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular.
- En el *tubo digestivo*, el alcoholismo crónico produce hemorragia masiva por gastritis, úlcera gástrica o varices esofágicas (asociadas a cirrosis), lo que, en ocasiones, provoca la muerte del paciente.
- *Efectos neurológicos.* En los sujetos con alcoholismo crónico es común la deficiencia de tiamina; las principales lesiones debidas a este déficit son las neuropatías periféricas y el síndrome de Wernicke-Korsakoff (v. tabla 8.9 y capítulo 23). También se producen atrofia cerebral, degeneración cerebelosa y neuropatía óptica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- *Efectos cardiovasculares.* El alcohol presenta efectos diversos sobre el sistema cardiovascular. Las lesiones en el miocardio provocan miocardiopatía congestiva dilatada *(miocardiopatía alcohólica)* (v. capítulo 11). Se ha publicado que el consumo moderado de alcohol (una unidad diaria) incrementa las concentraciones séricas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) e inhibe la agregación plaquetaria, lo que protege contra la enfermedad arterial coronaria. No obstante, el consumo intenso, asociado a lesión hepática, provoca una disminución de las concentraciones de HDL, asociado a un aumento de la probabilidad de presentar este tipo de cardiopatía. El alcoholismo crónico también se relaciona con una mayor incidencia de hipertensión.
- *Pancreatitis.* El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de presentar *pancreatitis aguda y crónica* (v. capítulo 16).
- *Efectos sobre el feto.* El consumo de etanol durante el embarazo –incluso en cantidades bajas– puede causar síndrome alcohólico fetal. Consiste en microcefalia, retraso del crecimiento y anomalías faciales en el recién nacido, junto con una reducción de las funciones mentales en los niños de mayor edad. Aunque es difícil establecer la cantidad de consumo de alcohol capaz de causar el síndrome alcohólico fetal, el consumo durante el primer trimestre de la gestación resulta particularmente nocivo.
- *Carcinogenia.* El consumo crónico de alcohol se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer de la cavidad oral, de esófago y de hígado, así como posiblemente también de cáncer de mama en las mujeres. Sin embargo, los mecanismos responsables de este efecto carcinógeno no están claros.
- *Desnutrición.* El etanol es una fuente importante de energía, pero a menudo se consume a expensas de los alimentos (calorías vacías). El alcoholismo crónico provoca desnutrición y deficiencias, sobre todo del complejo de vitaminas B.

RESUMEN

ALCOHOL: METABOLIZACIÓN Y EFECTOS SOBRE LA SALUD

- El abuso agudo de alcohol causa somnolencia cuando se alcanzan unas concentraciones sanguíneas de aproximadamente 200 mg/dl. Concentraciones más altas se asocian a estupor y coma.
- El alcohol es oxidado a acetaldehído en el hígado principalmente por la alcohol deshidrogenasa y, en menor medida, por el sistema del citocromo P-450 y por la catalasa. El acetaldehído es convertido a acetato en las mitocondrias y se utiliza en la cadena respiratoria.
- La oxidación del alcohol por la alcohol deshidrogenasa causa depleción de NAD, lo que provoca acumulación de grasa en el hígado y acidosis metabólica.
- Los principales efectos del consumo crónico de alcohol son hígado graso, hepatitis alcohólica y cirrosis, que causa hipertensión portal y aumenta el riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular.
- El consumo crónico de alcohol también provoca hemorragia por gastritis y úlceras gástricas, neuropatía periférica asociada a carencia de tiamina y miocardiopatía alcohólica; asimismo, aumenta el riesgo de presentar pancreatitis aguda y crónica.
- El consumo crónico de alcohol es un factor de riesgo importante respecto a los cánceres de la cavidad oral, de laringe y de esófago. El riesgo aumenta notablemente si existe tabaquismo simultáneo o si se consume tabaco no fumado.

LESIONES POR FÁRMACOS Y DROGAS

Lesiones por fármacos: reacciones adversas a los medicamentos

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son los efectos indeseables de los fármacos que se administran en un ámbito terapéutico convencional. Estas reacciones son muy comunes en la práctica de la medicina y se cree que afectan al 7-8% de los pacientes ingresados en un hospital; de ellas, alrededor del 10% son mortales. En la tabla 8.5 se enumeran los hallazgos patológicos comunes de las RAM y los fármacos implicados con mayor frecuencia. Como se observa en la tabla, muchos de fármacos involucrados en las RAM, como los antineoplásicos, son muy potentes, y la RAM es un riesgo calculado de la dosis que se supone que alcanza el efecto terapéutico máximo. Fármacos utilizados comúnmente como las tetraciclinas de acción prolongada, empleadas para tratar diferentes trastornos, como el acné, pueden producir reacciones locales o sistémicas (fig. 8.11). Debido a su uso generalizado, a continuación se describirán detalladamente los estrógenos y los anticonceptivos orales (ACO). Además, el paracetamol y el ácido acetilsalicílico, que son fármacos que no necesitan receta pero que causan importantes sobredosis, accidental o intencionada, merecen una descripción especial.

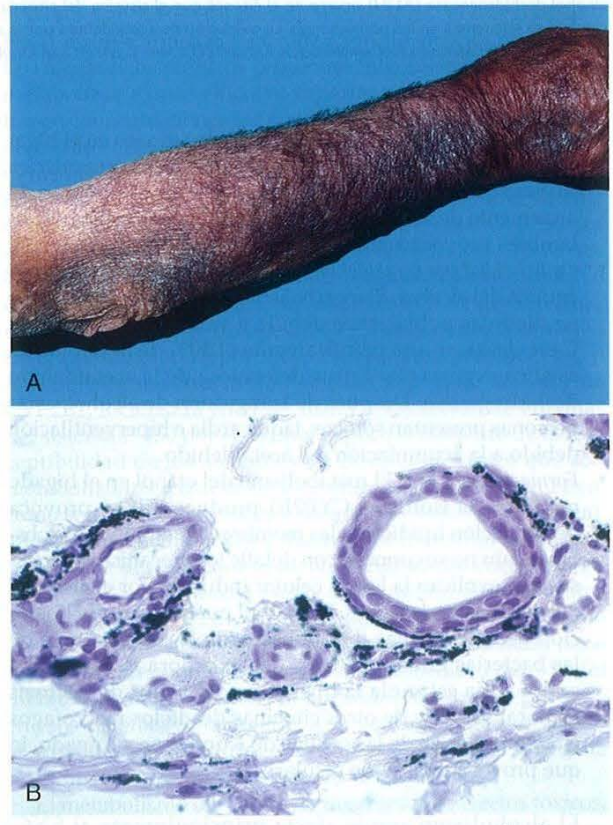


Figura 8.11 Reacción adversa a la minociclina, una tetraciclina de acción prolongada. (A) Pigmentación grisácea difusa del antebrazo, secundaria a la administración de minociclina. (B) Depósito dérmico de metabolito del fármaco/hierro/melanina. *(A y B, por cortesía del Dr. Zsolt Argenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)*

booksmedicos.org

Tabla 8.5 Algunas reacciones adversas a los medicamentos comunes y sus agentes

Reacción	Causas principales
Discrasias sanguíneas*	
Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia	Antineoplásicos, inmunodepresores y cloranfenicol
Anemia hemolítica, trombocitopenia	Penicilina, metildopa, quinidina
Cutánea	
Urticaria, máculas, pápulas, vesículas, petequias, dermatitis exfoliativa, erupciones medicamentosas fijas, pigmentación anómala	Antineoplásicos, sulfamidas, hidantoínas, algunos antibióticos y muchos otros fármacos
Cardíaca	
Arritmias	Teofilina, hidantoínas
Miocardiopatía	Doxorubicina, daunorubicina
Renal	
Glomerulonefritis	Penicilamina
Necrosis tubular aguda	Aminoglucósidos, ciclosporina, anfotericina B
Enfermedad tubulointersticial con necrosis papilar	Fenacetina, salicilatos
Pulmonar	
Asma	Salicilatos
Neumonía aguda	Nitrofurantoína
Fibrosis intersticial	Busulfano, nitrofurantoína, bleomicina
Hepática	
Cambio adiposo	Tetraciclina
Lesión hepatocelular difusa	Halotano, isoniacida, paracetamol
Colestasis	Clorpromacina, estrógenos, anticonceptivos
Sistémica	
Anafilaxia	Penicilina
Síndrome de lupus eritematoso (lupus farmacológico)	Hidralacina, procainamida
SNC	
Acúfenos y mareo	Salicilatos
Reacciones distónicas agudas y síndrome parkinsoniano	Antipsicóticos fenotiacinas
Depresión respiratoria	Sedantes

*Manifestación de casi la mitad de todas las muertes relacionadas con fármacos.

Estrógenos exógenos y anticonceptivos orales

Tratamiento hormonal de la menopausia (THM)

El tipo más frecuente de THM (llamado antes tratamiento hormonal sustitutivo o THS) incluye administración de estrógenos y un progestágeno. Dado el riesgo de cáncer uterino, el tratamiento con estrógenos exclusivamente solo se usa en mujeres sometidas a histerectomía previa. Indicado inicialmente para contrarrestar los «sofocos» y otros síntomas de la menopausia, los primeros estudios indicaron que el THM durante la posmenopausia podría prevenir o retrasar la progresión de la osteoporosis (v. capítulo 21) y reducir el riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados posteriores han obtenido resultados claramente variados. Según estos datos, aunque el THM reduce el número de fracturas en las mujeres tratadas, a los 5 años de THM combinado aumenta el riesgo de cáncer de mama (v. capítulo 19), accidente cerebral vascular y tromboembolia venosa sin efecto sobre la incidencia de enfermedad coronaria. Sin embargo, en estos últimos años se han vuelto a poner de relieve los riesgos y beneficios del THM. Estos nuevos análisis indican que **los efectos del THM dependen del tipo de régimen hormonal empleado (combinado con estrógenos y gestágenos frente a estrógenos solos), la edad y el estado de los factores de riesgo de la paciente cuando inicia el tratamiento, la duración del mismo y posiblemente también la dosis, el tipo de compuesto y la vía de administración.** La situación actual de conocimientos sobre la relación riesgo-beneficio es la siguiente:

- El *tratamiento combinado con estrógenos y gestágenos* aumenta el riesgo de cáncer de mama tras un tiempo mediano de 5-6 años. Por el contrario, el tratamiento exclusivo con estrógenos reduce de forma marginal el riesgo de cáncer de mama en pacientes sometidas a histerectomía.
- *El THM puede tener un efecto protector frente al desarrollo de ateroesclerosis y enfermedad arterial coronaria* en mujeres menores de 60 años, pero no protege a aquellas que empezaron a tomarlo después. Estos datos apoyan la idea de que los efectos del THM sobre el sistema cardiovascular pueden tener un efecto ventana terapéutica crítica. Los efectos protectores en las mujeres más jóvenes dependen en parte de la respuesta de los receptores de estrógenos en el endotelio vascular sano. Sin embargo, no se debería emplear el THM para prevenir la enfermedad cardiovascular ni otros trastornos crónicos.
- *El THM aumenta el riesgo de accidente cerebral vascular y tromboembolia venosa* (TEV), incluida la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Este aumento del riesgo de TVE es más importante durante los 2 primeros años de tratamiento y en mujeres con otros factores de riesgo, como inmovilización y cuadros de hipercoagulabilidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por mutaciones de la protrombina o factor V de Leiden (v. capítulo 4). Es preciso investigar si el riesgo de TEV y accidente cerebral vascular es menor cuando los estrógenos se administran por vía transdérmica en lugar de oral.

Como se puede apreciar a partir de estos datos de asociación, resulta complicado evaluar los riesgos y beneficios asociados al uso de THM en la mujer. La sensación actual es que estos fármacos tienen utilidad en el tratamiento de los síntomas menopáusicos en la primera fase de la menopausia, pero no deben emplearse a largo plazo para prevenir enfermedades crónicas.

Anticonceptivos orales

Aunque los ACO se han utilizado durante varias décadas, sigue sin existir un acuerdo sobre su seguridad y sus efectos adversos. Casi siempre contienen un estradiol sintético y una cantidad variable de un progestágeno («ACO combinados»), pero algunos preparados solo contienen progestágenos. Los ACO recetados actualmente contienen una cantidad de estrógenos menor (< 50 µg/día) y se asocian claramente a menos efectos secundarios que las formulaciones precedentes. Por tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos deben interpretarse en función de la dosis. No obstante, existen pruebas razonables que confirman las siguientes conclusiones:

- *Carcinoma de mama.* La opinión prevalente es que los ACO *no* causan un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- *Cáncer de endometrio y cánceres de ovario.* Los ACO tienen un efecto protector frente a estos tumores.
- *Cáncer de cuello de útero.* Los ACO pueden aumentar el riesgo de presentar carcinomas de cuello de útero en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH).
- *Tromboembolia.* La mayoría de los estudios indican que los ACO, incluidos los preparados más nuevos en dosis bajas (< 50 µg de estrógeno), están claramente asociados a un riesgo de tres a seis veces mayor de presentar trombosis venosa y tromboembolia pulmonar por una mayor síntesis hepática de factores de coagulación. Este riesgo puede ser aún mayor con los ACO más nuevos de «tercera generación» que contienen progestágenos sintéticos, especialmente en mujeres portadoras de la mutación del factor V de Leiden. Sin embargo, para situar esta complicación en su contexto, hay que añadir que el riesgo de tromboembolia asociado al uso de ACO es entre dos y seis veces menor que el de tromboembolia asociado al embarazo.
- *Enfermedad cardiovascular.* Existe una considerable incertidumbre sobre el riesgo de presentar ateroesclerosis e infarto agudo de miocardio en mujeres que toman ACO. Parece que estos no aumentan el riesgo de desarrollar arteriopatía coronaria en mujeres menores de 30 años o en aquellas de más edad no fumadoras, pero el riesgo aumenta al doble en mujeres mayores de 35 años y fumadoras.
- *Adenoma hepático.* Existe una clara asociación entre el uso de ACO y este raro tumor hepático benigno, especialmente en mujeres de edad que han utilizado ACO durante mucho tiempo (v. capítulo 14).

Evidentemente, los pros y los contras de los ACO deben contemplarse en el contexto de su extensa aplicación y aceptación como forma de anticoncepción que protege frente a los embarazos no deseados.

Paracetamol

En dosis terapéuticas, el paracetamol, un analgésico y antipirético de venta sin receta muy utilizado, es conjugado en el hígado con glucurónido o sulfato. Aproximadamente el 5% o menos del mismo es metabolizado a NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina) mediante el sistema P-450 hepático. Sin embargo, cuando se toma en dosis elevadas, *se acumula NAPQI, lo que causa una necrosis centrolobulillar hepática.* Estos son los mecanismos de lesión producidos por NAPQI: 1) fijación covalente a proteínas hepáticas, y 2) depleción de GSH reducido. Este último mecanismo hace que los hepatocitos sean más susceptibles a la muerte celular causada por las ERO. El intervalo entre la dosis terapéutica usual (0,5 g) y la tóxica (15-25 g) es muy amplio, por lo que el uso del fármaco suele ser muy seguro. No obstante, en niños se observan casos de sobredosis accidental y en los adultos no son raros los intentos de suicidio con este fármaco, sobre todo en el Reino Unido. En EE. UU., la toxicidad por paracetamol ocasiona aproximadamente un 50% de las insuficiencias hepáticas agudas. Los efectos tóxicos son náuseas, vómitos, diarrea y, a veces, shock, seguidos de ictericia al cabo de pocos días. En sus primeros estadios, las sobredosis de paracetamol se tratan mediante la administración de *N*-acetilcisteína, que restaura el GSH. En los casos de sobredosis grave, aparece insuficiencia hepática y la necrosis centrolobulillar se extiende a todos los lóbulos, por lo que esos pacientes a menudo necesitan un trasplante hepático. Algunos sujetos muestran evidencias de lesión renal simultánea.

Ácido acetilsalicílico

La sobredosis de ácido acetilsalicílico puede deberse a una ingestión accidental en niños pequeños o a un intento de suicidio en adultos. Las principales consecuencias adversas son metabólicas, con escasas alteraciones morfológicas. En primer lugar, *aparece alcalosis respiratoria, seguida de acidosis metabólica,* cuyo desenlace a menudo es mortal. Las dosis letales pueden ser de tan solo 2-4 g en niños y de 10-30 g en adultos, aunque se han descrito supervivencias después de dosis hasta cinco veces mayores.

Puede desarrollarse una *toxicidad crónica por ácido acetilsalicílico* (salicilismo) en personas que toman 3 g o más al día (la dosis necesaria para tratar trastornos inflamatorios crónicos). El salicilismo crónico se manifiesta por *cefalea, mareo, acúfenos, problemas auditivos, confusión mental, somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea.* Los cambios del SNC pueden progresar hasta convulsiones y coma. El salicilismo crónico tiene varias consecuencias morfológicas. Con mayor frecuencia, se produce una gastritis erosiva aguda (v. capítulo 15), que puede provocar una hemorragia digestiva abierta o encubierta y, en consecuencia, una úlcera gástrica. Simultáneamente con la toxicidad crónica, puede haber una tendencia hemorrágica, ya que el ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa plaquetaria y bloquea la capacidad de formar tromboxano A_2, un activador de la agregación plaquetaria (v. capítulo 4). Asimismo, es posible que aparezcan petequias en la piel y en vísceras internas, y la hemorragia puede agravarse por la presencia de úlceras gástricas.

Las mezclas analgésicas comerciales de ácido acetilsalicílico y fenacetina, o de su metabolito activo, el paracetamol, tomadas durante varios años pueden causar nefritis tubulointersticial con necrosis papilar renal, conocida como *nefropatía por analgésicos* (v. capítulo 14).

booksmedicos.org

Tabla 8.6 Fármacos de abuso frecuentes

Clase	Diana molecular	Ejemplos
Opiáceos opioides	Receptor de opiáceos mu (agonista)	Heroína, hidromorfona Oxicodona Metadona
Sedantes-hipnóticos	Receptor de GABA (agonista)	Barbitúricos Etanol Metacualona Glutetimida Etclorvinol
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonista) Receptores de serotonina (toxicidad)	Cocaína Anfetamina 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) («éxtasis»)
Fármacos tipo fenciclidina	Vía del receptor NMDA glutamato (antagonista)	Fenciclidina (PCP) («polvo de ángel») Ketamina
Cannabinoides	Receptores de cannabinoides CBI (agonista)	Marihuana Hachís
Nicotina	Receptor acetilcolina nicotina (agonista)	Productos del tabaco
Alucinógenos	Receptores de la serotonina 5-HT_2 (agonista)	Dietilamida del ácido lisérgico (LSD) Mescalina Psilocibina

CBI, receptor de los cannabinoides de tipo I; *GABA*, ácido γ-aminobutírico; *5-HT*$_2$, 5-hidroxitriptamina; *NMDA*, *N*-metil-D-aspartato; *PCP*, 1-(1-fenilciclohexil)piperidina.
Datos tomados de H Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine, *JAMA* 286:2586, 2001.

Lesiones por sustancias no terapéuticas (abuso de drogas)

Por regla general, el abuso de drogas implica el consumo de sustancias que provocan alteraciones mentales más allá de las normas terapéuticas o sociales. La adicción y la sobredosis de drogas constituyen serios problemas de salud pública. En la tabla 8.6 se muestran los fármacos y drogas de consumo más frecuente. A continuación, se describen la cocaína, los opiáceos y la marihuana, y se hace una breve mención de otras.

Cocaína

Se calcula que en 2014 había 1,5 millones de usuarios de cocaína en EE. UU., de los cuales aproximadamente el 15-20% eran usuarios de crack. El consumo era mayor en los adultos de 18 a 25 años, de los cuales el 1,4% refirieron haber tomado cocaína en el último mes. Esta droga, que se extrae de las hojas de la planta de coca, se prepara como un polvo hidrosoluble, clorhidrato de cocaína, pero, cuando se vende en la calle, se corta con polvos de talco, lactosa y otras sustancias de aspecto similar. La cristalización del alcaloide puro del clorhidrato de cocaína da lugar a las pepitas de crack (que reciben su nombre del ruido que hacen cuando estallan al calentarse). Las acciones farmacológicas de la cocaína y del crack son idénticas, aunque el último es mucho más potente. Ambas formas pueden esnifarse, fumarse después de mezclarse con tabaco, ingerirse, o inyectarse por vía subcutánea o intravenosa.

La cocaína produce una sensación de euforia intensa y de alerta mental, lo que la convierte en una de las drogas más adictivas. En los modelos experimentales, los animales presionarán una palanca más de 1.000 veces, y se olvidarán de comer y beber para obtener la droga. En cuanto a los usuarios de cocaína, la dependencia psicológica es muy intensa, aunque no parece acompañarse de dependencia física. El deseo compulsivo es particularmente intenso en los primeros meses de abstinencia y puede reaparecer durante años. La sobredosis aguda produce convulsiones, arritmias cardíacas y parada respiratoria. Algunas de las manifestaciones más importantes de la intoxicación por cocaína son las siguientes:

- *Efectos cardiovasculares.* Los efectos físicos más graves de la cocaína guardan relación con su acción aguda sobre el sistema cardiovascular. La cocaína es un agente simpaticomimético (fig. 8.12) que actúa tanto en el SNC, donde bloquea la recaptación de dopamina, como en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, en las que bloquea la recaptación de adrenalina y noradrenalina, a la vez que estimula la liberación presináptica de esta última. El efecto neto es la acumulación de ambos neurotransmisores en la sinapsis y la estimulación excesiva de la neurona, que se manifiestan con taquicardia, hipertensión y vasoconstricción periférica. La cocaína también induce isquemia miocárdica de mecanismo multifactorial. Provoca vasoconstricción de las arterias coronarias y favorece la formación de trombos al facilitar la agregación plaquetaria. El tabaquismo potencia el vasoespasmo coronario inducido por cocaína. Por tanto, la cocaína a menudo desencadena un proceso de isquemia miocárdica, ya que aumenta la demanda miocárdica de oxígeno por su efecto simpaticomimético y, al mismo tiempo, reduce el flujo sanguíneo coronario por su efecto vasoconstrictor. El resultado puede ser un infarto de miocardio. La cocaína también puede precipitar la aparición de arritmias mortales, por potenciar la actividad simpática, así como por alterar el transporte iónico normal (K^+, Ca^{2+} y Na^+) en el miocardio. Estos efectos tóxicos no están necesariamente relacionados con la dosis y podría producirse un episodio mortal con el primer consumo de una dosis que habitualmente altera el estado de ánimo.
- *Efectos sobre el SNC.* Los efectos más comunes sobre el SNC son hiperpirexia (al parecer causada por aberraciones de las vías dopaminérgicas que controlan la temperatura corporal) y convulsiones.
- *Efectos sobre el feto.* En las mujeres embarazadas, la cocaína disminuye el flujo sanguíneo a la placenta, por lo que provoca hipoxia fetal y aborto espontáneo. El feto de las embarazadas que son consumidoras crónicas de cocaína presenta alteraciones neurológicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

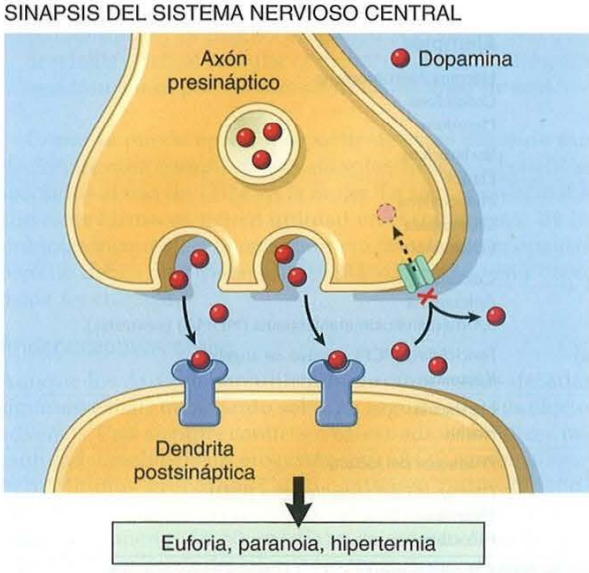


Figura 8.12 Efecto de la cocaína sobre la neurotransmisión. En los sistemas nerviosos central y periférico, el fármaco inhibe la recaptación de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina.

- *Consumo crónico de cocaína.* El consumo crónico causa: 1) perforación del tabique nasal en los consumidores por vía nasal; 2) disminución de la capacidad de difusión pulmonar en los que inhalan el humo, y 3) aparición de miocardiopatía dilatada.

Heroína y otros opioides

La heroína es un opioide adictivo derivado de la planta amapola y guarda una estrecha relación con la morfina. Sus efectos son aún más nocivos que los de la cocaína. Se calcula que casi 4 millones de personas en EE. UU. han consumido heroína al menos una vez, y en 2012 más de 650.000 personas lo hicieron en algún momento a lo largo del año. En la calle se vende cortada (diluida) con otra sustancia (a menudo, talco o quinina), por lo que el tamaño de la dosis no solo es variable, sino que el comprador habitualmente lo desconoce. El toxicómano se autoinyecta la heroína por vía intravenosa o subcutánea, junto con las sustancias contaminantes que lleva asociadas. Los efectos son variados y pueden consistir en euforia, alucinaciones, somnolencia y sedación. La heroína presenta una amplia variedad de efectos adversos físicos, que se pueden clasificar según su etiología en función de: 1) la acción farmacológica de la sustancia; 2) las reacciones a las sustancias utilizadas para el corte o a contaminantes; 3) las reacciones de hipersensibilidad al fármaco o a sus adulterantes, y 4) las enfermedades que se contraen al compartir las agujas. Algunos de los efectos adversos más importantes de la heroína son los siguientes:

- *Muerte súbita.* La muerte súbita, habitualmente relacionada con la sobredosis, es un riesgo que siempre está presente, porque la pureza de la sustancia es desconocida y puede variar entre el 2 y el 90%. En EE. UU. se calcula una incidencia anual de muerte súbita entre los usuarios crónicos en torno al 1-3%. En ocasiones, se debe a la pérdida de tolerancia a la droga, como, por ejemplo, después de un período de reclusión. Entre los mecanismos de muerte están una depresión respiratoria profunda, arritmias y parada cardíaca, y edema de pulmón.
- *Enfermedad pulmonar.* Las complicaciones pulmonares consisten en edema, embolia séptica, abscesos de pulmón, infecciones oportunistas y granulomas de cuerpo extraño por talco u otros adulterantes. Aunque los granulomas se presentan principalmente en el pulmón, en ocasiones pueden verse en el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos de drenaje de los miembros superiores. El estudio con luz polarizada a menudo resalta la presencia de los cristales de talco atrapados, a veces encerrados en el interior de células gigantes de cuerpo extraño.
- *Infecciones.* Las complicaciones infecciosas son frecuentes. Los lugares más afectados son la piel y el tejido subcutáneo, las válvulas cardíacas, el hígado y los pulmones. En una serie de pacientes adictos ingresados en el hospital, más del 10% presentaban endocarditis, que con frecuencia adopta una forma característica que afecta a las válvulas del hemicardio derecho, especialmente a la tricúspide. La mayoría de los casos están producidos por *Staphylococcus aureus,* pero también se deben a hongos y otros microorganismos. La hepatitis vírica es la infección más común entre los adictos y se adquiere al compartir agujas sucias. En EE. UU., esta práctica también ha llevado a una incidencia muy alta de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en drogadictos por vía intravenosa.
- *Lesiones cutáneas.* Las lesiones cutáneas son, probablemente, el signo más revelador de la adicción a la heroína. Entre los cambios agudos se encuentran abscesos, celulitis y ulceraciones por las inyecciones subcutáneas. Las secuelas habituales de inoculaciones intravenosas repetidas son cicatrización en los puntos de inyección, hiperpigmentación en las venas más utilizadas para inyectarse la droga y venas trombosadas.
- *Problemas renales.* La nefropatía es un peligro relativamente común. Las dos formas encontradas con mayor frecuencia son amiloidosis (en general, secundaria a infecciones cutáneas) y glomeruloesclerosis focal; ambas producen proteinuria intensa y síndrome nefrótico.

Resulta trágico que el uso más generalizado de los opiáceos de venta con receta, como hidrocodona y oxicodona, haya fomentado un abuso epidémico de opioides, que supera al generado por la heroína. En 2014 se estimó que 4,3 millones

booksmedicos.org

de norteamericanos son adictos a los opioides con receta de uso no médico y que las sobredosis por estos fármacos causaron unas 19.000 muertes, sobre todo por insuficiencia respiratoria. Además, un número creciente de adictos a la heroína empiezan consumiendo opiáceos con receta y luego se cambian a la heroína por su menor coste. Esta tendencia prácticamente ha duplicado el consumo de heroína en EE. UU. desde 2005 a 2012. Los esfuerzos actuales se centran en generalizar el acceso a los antagonistas de los opioides a los equipos de primera respuesta, lo que puede prevenir muchas muertes, además de restringir el uso de opioides con receta para limitar el riesgo de abuso.

Marihuana

La marihuana, o «maría», es la droga ilegal más utilizada. En 2014, en EE. UU., 22,2 millones de personas (7% de la población) admitieron haber consumido marihuana en el mes anterior. Varios estados de este país han legalizado el uso «recreativo» de esta sustancia y parece que más estados van a hacerlo, de forma que su clasificación como droga ilegal está sometida a revisión.

La marihuana está formada por las hojas de *Cannabis sativa*, que contiene la sustancia psicoactiva Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC). Cuando se fuma, se absorbe alrededor del 5-10% del contenido de THC. A pesar los numerosos estudios realizados, sigue sin resolverse la cuestión principal de si la droga tiene efectos adversos físicos y funcionales persistentes. Algunos de los efectos anecdóticos indeseables pueden ser reacciones alérgicas o idiosincrásicas, o pueden estar relacionadas con los contaminantes de los preparados más que con los efectos farmacológicos de la marihuana. Por otro lado, dos efectos beneficiosos del THC son su capacidad para disminuir la presión intraocular en el glaucoma y para combatir las náuseas intratables secundarias a la quimioterapia antineoplásica.

Se han estudiado a fondo las consecuencias orgánicas y funcionales de la marihuana en el SNC. Claramente, su uso altera la percepción sensorial y la coordinación motora, pero estos efectos agudos suelen desaparecer en 4-5 h. Con el uso continuado, estos cambios pueden progresar a alteraciones cognitivas y psicomotoras, como incapacidad para juzgar el tiempo, la velocidad y la distancia. Entre adolescentes, estos cambios con frecuencia conducen a accidentes de automóvil. La marihuana aumenta la frecuencia cardíaca y, a veces, la presión arterial, y puede causar angina en una persona con enfermedad coronaria.

El consumo crónico de marihuana fumada afecta a los pulmones. Se han descrito laringitis, faringitis, bronquitis, tos, ronquera, síntomas parecidos al asma y obstrucción leve pero significativa de las vías respiratorias. En comparación con fumar un cigarrillo de tabaco, al fumar uno de marihuana, se inhala y retiene en el pulmón tres veces más alquitrán. Probablemente esto guarda relación con el aumento del volumen de la bocanada de humo, la inhalación más profunda y aguantar más tiempo la respiración.

Otras drogas ilícitas

La variedad de sustancias que han probado las personas que buscan «nuevas experiencias» (subidones, bajones e incluso «experiencias extracorpóreas») desafía a la inteligencia. Entre estas drogas están varios estimulantes, depresores, analgésicos y alucinógenos. Entre ellos, podemos citar la 1-(1-fenilciclohexil)piperidina (PCP), o fenciclidina, y la ketamina (fármacos anestésicos relacionados); la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), el alucinógeno más potente conocido; el «éxtasis» (3,4-metilendioximetanfetamina [MDMA]); y las «sales de baño», catinonas sintéticas que se relacionan desde un punto de vista químico con el *khat*, un estimulante muy utilizado en el este de África. No sabemos mucho acerca de los efectos nocivos de muchas de estas sustancias a largo plazo. En el momento del consumo, el LSD tiene efectos impredecibles en el estado de ánimo, el afecto y el pensamiento, que a veces provocan conductas extravagantes y peligrosas. El uso crónico de éxtasis puede deplecionar la serotonina del SNC y provocar trastornos del sueño, depresión, ansiedad y conducta agresiva.

RESUMEN

LESIONES POR FÁRMACOS Y DROGAS

- Las sustancias terapéuticas (fármacos) o no terapéuticas (drogas de abuso) pueden producir lesiones.
- Los fármacos más consumidos son antineoplásicos, tetraciclinas de acción prolongada y otros antibióticos, la THS, los ACO, el paracetamol y el ácido acetilsalicílico.
- La THS aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, cáncer de mama y tromboembolia, pero al parecer protege frente a la cardiopatía isquémica. Asimismo, los ACO tienen un efecto protector sobre el cáncer de ovario y de endometrio, pero aumentan el riesgo de presentar tromboembolia y adenomas hepáticos.
- La sobredosis de paracetamol se asocia a necrosis hepática centrolobulillar con insuficiencia hepática. Los efectos tóxicos precoces pueden prevenirse mediante la administración de agentes que restauren las concentraciones de GSH. El ácido acetilsalicílico bloquea la producción de tromboxano A_2, y produce úlceras gástricas y hemorragia.
- Las drogas más comunes son sedantes hipnóticos (barbitúricos, etanol), estimulantes psicomotores (cocaína, anfetamina, éxtasis), opioides (heroína, metadona, oxicodona), alucinógenos (LSD, mescalina) y cannabinoides (marihuana, hachís). Tienen efectos diversos sobre los distintos órganos.

LESIONES POR AGENTES FÍSICOS

La lesión inducida por agentes físicos se divide en los siguientes grupos: traumatismo mecánico, lesión térmica, lesión eléctrica y lesión producida por radiaciones ionizantes. Se considera cada tipo por separado.

Traumatismo mecánico

Las fuerzas mecánicas pueden causar diversas formas de daño. El tipo de lesión depende de la forma del objeto que colisiona, el grado de energía descargada con el impacto y los tejidos u órganos que soportan el impacto. Las lesiones óseas y craneales producen una lesión excepcional y se explican en otra parte de esta obra (v. capítulo 23). Todos los tejidos blandos reaccionan de forma similar a las fuerzas mecánicas, y los patrones de lesión pueden dividirse en abrasiones, contusiones, laceraciones, y heridas incisas y punzantes (fig. 8.13).

MORFOLOGÍA

Una **abrasión** es una herida producida por rascado o roce, que daña la capa superficial. Las abrasiones cutáneas pueden eliminar solo la capa epidérmica. Una **contusión,** o hematoma, es una herida producida habitualmente por un objeto romo, y se caracteriza por una lesión de los vasos sanguíneos y extravasación de la sangre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

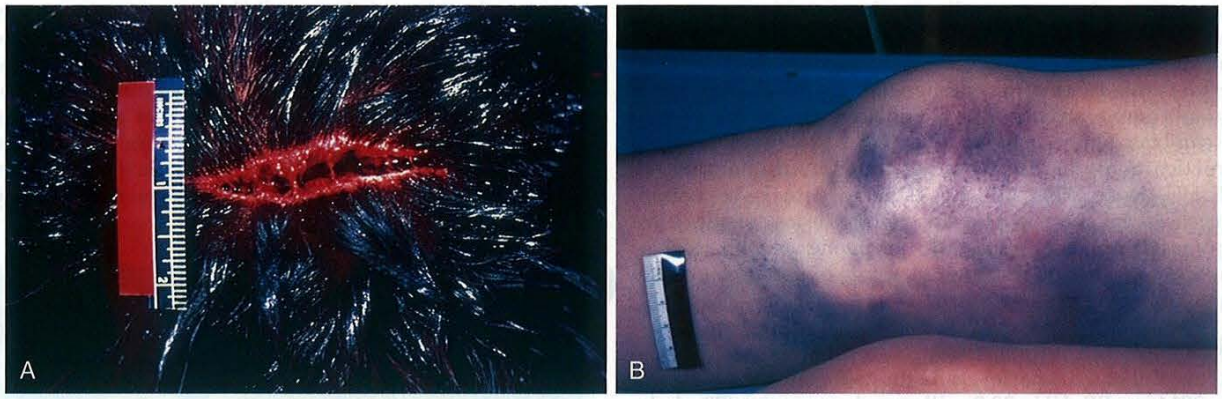


Figura 8.13 (A) Laceración del cuero cabelludo; se aprecian bandas cruzadas de tejido fibroso. (B) Contusión debido a traumatismo contuso. La piel está íntegra, pero existe hemorragia de vasos subcutáneos, lo que causa una extensa decoloración. *(A y B, tomado del archivo docente del Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

en los tejidos. Una **laceración** es un desgarro o estiramiento lesivo del tejido causado por la aplicación de una fuerza por un objeto romo. A diferencia de una incisión, los tejidos sanguíneos emisarios están intactos en la mayoría de los casos y los bordes son recortados e irregulares. Una **herida incisa** es la provocada por un instrumento afilado. Los vasos sanguíneos emisarios están cortados. Una **herida punzante** está causada por un instrumento largo y estrecho; es **penetrante** cuando el instrumento rasga el tejido, y **perforante** cuando atraviesa un tejido para crear también una herida de salida. Las heridas de bala son formas especiales de heridas punzantes que muestran características distintivas importantes para el forense. Por ejemplo, una herida de una bala disparada cerca deja quemaduras de la pólvora, a diferencia de una disparada a más de 1,2-1,5 m.

Una de las causas más comunes de lesión mecánica es el **accidente de tráfico.** Las lesiones normalmente sufridas derivan de: 1) golpearse en una parte del interior del vehículo o ser golpeado por objetos que entran en el compartimento del pasajero durante el choque, como partes del motor; 2) ser despedido del vehículo, o 3) quedar atrapado en un vehículo en llamas. El patrón de la lesión se relaciona con uno o los tres mecanismos. Por ejemplo, en una colisión frontal, un patrón común de lesión que padece el conductor que no lleva puesto el cinturón de seguridad es un traumatismo craneal (impacto del parabrisas), del tórax (impacto de la columna de dirección) y de las rodillas (impacto del salpicadero). En estas condiciones, entre las lesiones torácicas comunes se encuentran fracturas de esternón y costillas, contusiones cardíacas, y laceraciones aórticas y, con menor frecuencia, de bazo e hígado. Por tanto, al atender a la víctima de un accidente de tráfico, es fundamental recordar que las abrasiones, las contusiones y las laceraciones externas suelen acompañarse de heridas internas. En muchos casos, no existe ningún signo externo de lesión interna grave.

Lesión térmica

El exceso de calor o de frío es una causa importante de lesión. Las quemaduras son muy comunes y se describen en primer lugar; después, se realiza una breve descripción de la hipertermia y la hipotermia.

Quemaduras térmicas

En EE. UU., las quemaduras causan 3.500 muertes al año y producen una hospitalización 10 veces mayor que la de muchas personas. Muchas víctimas son niños, con frecuencia escaldados por líquidos calientes. Por suerte, desde los años setenta se han observado descensos importantes de las tasas de mortalidad y de la duración de los ingresos hospitalarios. Estas mejoras se han conseguido gracias a un mejor conocimiento de los efectos sistémicos de las quemaduras masivas, así como a los descubrimientos de mejores formas para prevenir la infección de las heridas y facilitar la curación de las superficies cutáneas.

La importancia clínica de las quemaduras depende de las siguientes e importantes variables:

- Profundidad.
- Porcentaje de superficie corporal afectada.
- Posible presencia de lesiones internas por inhalación de vapores calientes y tóxicos.
- Inmediatez y eficacia del tratamiento, especialmente control hidroelectrolítico y prevención o control de las infecciones de las heridas.

Una *quemadura de espesor total* comporta la destrucción absoluta de la epidermis y de la dermis, con pérdida de los anejos cutáneos que habrían aportado las células para la regeneración epitelial. A este grupo pertenecen las quemaduras de tercer y cuarto grado. En las *quemaduras de espesor parcial* se conservan al menos las porciones más profundas de los anejos cutáneos. Entre ella se encuentran las quemaduras de primer grado (solo afectación epitelial) y de segundo grado (afectan a la epidermis y a la dermis superficial).

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, las **quemaduras de espesor total** aparecen blancas o carbonizadas, secas y con anestesia (como consecuencia de la destrucción de las terminaciones nerviosas), mientras que las de **espesor parcial** se aprecian rosas o moteadas en función de la profundidad, con ampollas y dolorosas. En el estudio histológico de los tejidos desvitalizados se evidencia necrosis coagulativa adyacente a un tejido vital, en la que se acumulan con rapidez células inflamatorias y un exudado muy intenso.

A pesar de la mejora continua del tratamiento, toda quemadura que supere el 50% de la superficie corporal total, sea superficial o profunda, es grave y potencialmente mortal. Con quemaduras en más del 20% de la superficie corporal, existe un rápido desplazamiento de líquidos corporales hacia los compartimentos intersticiales, en el lugar de la quemadura y a nivel sistémico, que puede producir un **shock hipovolémico** (v. capítulo 4). Debido

booksmedicos.org

a que se pierden proteínas de la sangre hacia el tejido intersticial, el edema generalizado, incluido el **edema pulmonar,** puede ser grave.

Otra consideración importante es el grado de lesión de las vías respiratorias y de los pulmones. La **lesión por inhalación** es frecuente en personas que han quedado atrapadas en edificios en llamas y puede deberse al efecto directo del calor en la boca, la nariz y las vías respiratorias superiores o por la inhalación de aire caliente y de gases del humo. Los gases hidrosolubles, como el cloro, los óxidos de azufre y el amoníaco, pueden reaccionar con agua y formar ácidos o bases, especialmente en las vías respiratorias superiores, y, por tanto, producir inflamación y edema, que pueden comportar una obstrucción respiratoria parcial o completa. Es más probable que los gases liposolubles, como el óxido nitroso y productos de plásticos quemados, alcancen las vías respiratorias más profundas, produciendo así una neumonía. A diferencia del shock, que se desarrolla en horas, las manifestaciones pulmonares pueden no presentarse hasta pasadas 24-48 h.

La **insuficiencia orgánica** por **septicemia** sigue siendo la principal causa de muerte en los pacientes quemados. El lugar de la quemadura es representa una zona propicia para el crecimiento de microorganismos; el suero y los restos celulares aportan nutrientes, y la lesión de la quemadura afecta al flujo sanguíneo, por lo que bloquea las respuestas inflamatorias efectivas. El agente causal más común es el microorganismo oportunista *Pseudomonas aeruginosa*, pero también pueden ser cepas resistentes a los antibióticos de bacterias intrahospitalarias comunes, como *S. aureus* y hongos, especialmente especies de *Candida*. Además, las defensas celulares y humorales contra las infecciones resultan afectadas, y las funciones linfocítica y fagocítica también están alteradas. La diseminación bacteriémica directa y la liberación de sustancias tóxicas, como endotoxinas del lugar, tienen consecuencias funestas. La **neumonía** o el **shock séptico** con **insuficiencia renal** y/o el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (v. capítulo 13) son las secuelas graves más comunes.

Otro efecto fisiopatológico muy importante de las quemaduras es el desarrollo de un estado hipermetabólico, con pérdida excesiva de calor y una necesidad aumentada de soporte nutricional. Se calcula que, cuando se ha quemado más del 40% de la superficie corporal total, la tasa metabólica en reposo puede ser dos veces mayor.

Hipertermia

La exposición prolongada a temperaturas ambientales elevadas puede producir calambres por el calor, agotamiento por el calor y golpe de calor.

- Los *calambres por el calor* se deben a la pérdida de electrólitos por la sudoración. Los calambres de los músculos voluntarios, normalmente asociados a un ejercicio intenso, son el rasgo característico. Los mecanismos disipadores de calor pueden mantener la temperatura central del cuerpo.
- El *agotamiento por el calor* probablemente sea el síndrome hipertérmico más común. Tiene un inicio súbito, con postración y colapso, y se debe al fracaso del sistema cardiovascular para compensar la hipovolemia, secundaria a una depleción hídrica. Después de un período de colapso, normalmente breve, el equilibrio se restablece espontáneamente si la víctima es capaz de rehidratarse.
- El *golpe de calor* se asocia a temperaturas ambientales altas y a una elevada humedad. Los mecanismos termorreguladores fracasan, el sudor cesa y la temperatura central aumenta. En el ámbito clínico, una temperatura rectal de 41,1 °C o mayor se considera un signo pronóstico grave y la tasa de mortalidad en estos pacientes supera el 50%. El mecanismo subyacente se basa en la intensa vasodilatación periférica generalizada, con mezcla de sangre periférica y descenso del volumen circulante efectivo. Puede producirse necrosis muscular y miocárdica. Son frecuentes las arritmias, la coagulación intravascular diseminada y otros efectos sistémicos. Los ancianos, los pacientes con enfermedad cardiovascular y las personas sanas sometidas a situaciones de estrés físico (como los deportistas jóvenes y los reclutas) son los más susceptibles a sufrir un golpe de calor.
- Aunque suena a algo parecido, la *hipertermia maligna* no se debe a la exposición a una temperatura alta. Es una situación genética que se produce como consecuencia de mutaciones en genes, como *RYR1*, que controlan las concentraciones de calcio en las células del músculo esquelético. En las personas afectadas, la exposición a algunos anestésicos durante la cirugía puede desencadenar un rápido aumento de las concentraciones de calcio en el músculo esquelético, que, a su vez, provoca rigidez muscular y aumenta la producción de calor. La hipertermia resultante tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 80% sin tratamiento, que disminuye a menos del 5% si la afección se reconoce y se administran con prontitud relajantes musculares.

Hipotermia

La exposición prolongada a una temperatura ambiente baja provoca hipotermia. La situación se ve con demasiada frecuencia en indigentes alcohólicos, en los que una ropa mojada o inadecuada y la dilatación de los vasos superficiales, producida como consecuencia de la ingestión del alcohol, aceleran el descenso de la temperatura corporal. La pérdida de conciencia se produce aproximadamente a 32,2 °C, seguida de bradicardia y fibrilación auricular con temperaturas centrales más bajas.

El enfriamiento o la congelación de células y tejidos provocan lesiones por dos mecanismos:

- Los *efectos directos* parecen estar mediados por alteraciones físicas dentro de las células y concentraciones altas de sal relacionadas con la cristalización del agua intracelular y extracelular.
- Los *efectos indirectos* son consecuencia de variaciones circulatorias que son distintas en función de la velocidad y de la duración del descenso de la temperatura. Un enfriamiento que se desarrolla lentamente puede inducir vasoconstricción y un aumento de la permeabilidad, lo que provoca edema. Tales cambios son típicos en el «pie de las trincheras». Este trastorno afectaba a soldados que pasaban mucho tiempo en trincheras inundadas durante la Primera Guerra Mundial (1914-1918) y con frecuencia era origen de una gangrena que obligaba a la amputación. También es posible que se produzca una caída brusca e intensa de la temperatura, y que la vasoconstricción y el aumento de la viscosidad de la sangre en la zona provoquen una lesión isquémica y alteraciones degenerativas de los nervios periféricos. En tal situación, la lesión vascular y el aumento de la permeabilidad con exudación solo son evidentes durante el recalentamiento. Si el período de isquemia se prolonga, se pueden producir cambios hipóxicos e infartos en los tejidos afectados (p. ej., gangrena de los pies o de los dedos de los pies).

Lesión eléctrica

Las lesiones eléctricas, que pueden causar la muerte, son provocadas por corrientes de bajo voltaje (es decir, en casa o en el trabajo) o de alto voltaje de líneas de alta tensión o rayos. Las lesiones son de dos tipos: 1) quemaduras, y 2) fibrilación ventricular o insuficiencia del centro cardíaco y respiratorio,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por alteración de los impulsos eléctricos normales. El tipo de lesión, y la gravedad y la extensión de la quemadura dependen del amperaje y de la trayectoria de la corriente eléctrica en el cuerpo.

El voltaje en el ámbito doméstico y laboral (120 o 220 V) es bastante alto, y con una resistencia baja en la zona de contacto (igual que cuando la piel está mojada) puede pasar suficiente corriente al cuerpo como para causar una lesión grave, como una fibrilación ventricular. Si el flujo de corriente continúa, generará el calor necesario calor para que se produzcan quemaduras en el lugar de entrada y salida, además de en órganos internos. Una característica importante de la corriente alterna, el tipo disponible en la mayoría de los hogares, es que induce un espasmo muscular tetánico, de forma que, cuando se coge un cable o un interruptor, es probable que se produzca una aprehensión irreversible, prolongando así el período del flujo de corriente. Esto conlleva una mayor probabilidad de que se desarrollen quemaduras eléctricas extensas y, en algunos casos, un espasmo de los músculos de la pared torácica, que produciría la muerte por asfixia. Las corrientes generadas de fuentes de alto voltaje causan un daño similar; sin embargo, debido a los grandes flujos de corriente producidos, es más probable que se provoquen la parálisis de los centros medulares y quemaduras extensas. Los rayos son una causa clásica de lesión eléctrica de alto voltaje.

Lesiones producidas por radiaciones ionizantes

La radiación es una energía que viaja en forma de ondas o de partículas a gran velocidad y comprende un amplio intervalo de energías que abarcan el espectro electromagnético; las radiaciones pueden ser ionizantes o no ionizantes. La energía de la radiación no ionizante (como la luz ultravioleta [UV], la luz infrarroja, las microondas y las ondas de sonido) mueve los átomos de una molécula o provoca su vibración, pero no es suficiente para separar los electrones de los átomos. En cambio, la radiación ionizante posee la energía necesaria para separar electrones unidos fuertemente. La colisión de estos electrones libres con otros átomos libera electrones en una cascada reactiva conocida como ionización. Las principales fuentes de radiaciones ionizantes son: 1) rayos X y rayos γ, que son ondas electromagnéticas de muy altas frecuencias, y 2) neutrones de alta energía, las *partículas* α (formadas por dos protones y dos neutrones) y las partículas β (que, en esencia, son electrones). Para una cantidad de energía equivalente, las partículas α inducen una lesión intensa en una zona limitada, mientras que los rayos X y los rayos γ disipan su energía en un trayecto más extenso y profundo y ocasionan un daño mucho menor por unidad de tejido. Parte de la dosis total de radiación ionizante a la que se somete la población norteamericana está causada por el hombre y se relaciona principalmente con dispositivos médicos y radioisótopos. De hecho, la exposición a la radiación ionizante de los pacientes en las pruebas radiológicas se ha duplicado entre principios de la década de los ochenta y 2006, principalmente por el uso generalizado de la TC.

La radiación ionizante es indispensable en la práctica médica, pero su aplicación constituye una espada de doble filo. En este caso, la radiación se usa para el tratamiento del cáncer, para el diagnóstico radiológico y en forma de radioisótopos diagnósticos o terapéuticos, aunque también tiene efectos *mutágenos, carcinógenos y teratógenos.*

Para expresar la exposición, la absorción y la dosis de la radiación ionizante se utilizan los términos siguientes:

- El *curio* (Ci) representa la desintegración por segundo de un radionúclido que se desintegra espontáneamente (radioisótopo). Un Ci es igual a $3{,}7 \times 10^{10}$ desintegraciones por segundo.
- El *gray* (Gy) expresa la energía absorbida por un tejido diana y corresponde a la absorción de 10^4 ergios por gramo de tejido. Un centigray (cGy), que es la absorción de 100 ergios por gramo de tejido, equivale a la exposición del tejido a 100 rads (R) (del inglés *radiation absorbed dose,* «radiación absorbida»). En el lenguaje médico, el cGy ya ha sido reemplazado por el rad.
- El *sievert* (Sv) es una unidad de dosis equivalente que depende de efectos más biológicos que físicos de la radiación (reemplaza a tal fin a una unidad denominada rem). Para la misma dosis absorbida, hay varios tipos de radiación que difieren en la extensión del daño que producen. La dosis equivalente controla esta variación y proporciona una unidad de medida uniforme. La dosis equivalente (expresada en sieverts) corresponde a la dosis absorbida (expresada en grays) multiplicada por la efectividad biológica relativa de la radiación. La efectividad biológica depende del tipo de radiación, del tipo y del volumen del tejido expuesto, y de la duración de la exposición, así como de otros factores biológicos (descritos a continuación). La dosis efectiva de los rayos X, de la tomografía computarizada (TC) y de otros procedimientos radiológicos y de medicina nuclear suele expresare en milisieverts (mSv). Para la radiación X, 1 mSv = 1 mGy.

Principales factores determinantes de los efectos biológicos de la radiación ionizante

Además de las propiedades físicas de la radiación, sus efectos biológicos dependen fundamentalmente de las siguientes variables:

- *Velocidad de administración.* La velocidad de administración modifica significativamente el efecto biológico. Aunque el efecto de la energía radiante es acumulativo, la administración en dosis divididas permite que las células reparen parte del daño en los intervalos. Por tanto, las dosis fraccionadas de la energía radiante tienen un efecto acumulado solo en la medida en que la reparación que se produce durante los intervalos sea incompleta. La radioterapia de los tumores explota la capacidad de las células normales de autorrepararse y de recuperarse más rápidamente que las tumorales.
- *Tamaño del campo.* El tamaño de campo expuesto a la radiación tiene una gran influencia en las consecuencias de la misma. El cuerpo puede soportar dosis relativamente grandes de radiación cuando se administra en campos pequeños y cuidadosamente protegidos, mientras que las dosis más pequeñas administradas en campos más grandes pueden ser letales.
- *Proliferación celular.* Como la radiación ionizante daña el ADN, las células que se dividen con rapidez son más vulnerables a la lesión que las células quiescentes. Excepto en dosis muy altas que deterioran la transcripción del ADN, los daños que sufre este ácido nucleico son compatibles con la supervivencia en las células que no están en división, como las neuronas y las células musculares. Sin embargo, como se comenta en el capítulo 6, las lesiones del ADN en las células que se dividen son detectadas por sensores que producen señales que determinan la regulación al alza de p53, el «guardián del genoma». p53 a su vez regula la expresión de genes que inicialmente provocan una parada del ciclo celular, pero, cuando las alteraciones del ADN son tan graves que no se pueden reparar, activan a los genes que producen la muerte celular por apoptosis. Por tanto, parece razonable que los tejidos con una tasa elevada

booksmedicos.org

de ciclos celulares, como las gónadas, la médula ósea, el tejido linfático y la mucosa del tubo digestivo, sean muy vulnerables a la radiación, y que la lesión se manifieste poco después de la exposición.

- *Hipoxia.* La producción de ERO por radiólisis del agua es el mecanismo más importante por el que la radiación ionizante daña el ADN. Por tanto, la hipoxia tisular, como la que puede existir en el centro de los tumores de crecimiento rápido y vascularización insuficiente, puede reducir la extensión del daño y la eficacia de la radioterapia dirigida contra los tumores.
- *Daño vascular.* El daño que sufren las células endoteliales, que son moderadamente sensibles a la radiación, pueden causar el estrechamiento o la oclusión de los vasos sanguíneos, que provocan alteraciones en la cicatrización, fibrosis y atrofia crónica isquémica. Esos cambios pueden aparecer meses o años después de la exposición. A pesar de la baja sensibilidad de las células cerebrales a la radiación, el daño vascular que se produce después de la radiación puede provocar las manifestaciones tardías de la lesión por radiación en este tejido.

Daño del ADN y carcinogenia

El objetivo celular más importante de la radiación ionizante es el ADN (fig. 8.14). El daño que causa la radiación ionizante en el ADN que no es reparado con precisión termina provocando mutaciones que se pueden manifestar años o décadas más tarde en forma de cáncer. La radiación ionizante puede causar muchos tipos de daño en el ADN, como son las lesiones en una base única, las roturas en una o ambas cadenas, y los enlaces cruzados entre el ADN y las proteínas. En las células supervivientes, los defectos simples pueden ser reparables mediante varios sistemas de reparación enzimática contenidos en las células de los mamíferos (v. capítulo 6). Estos sistemas de reparación están relacionados con la regulación del ciclo celular mediante proteínas, como la ATM (del inglés *ataxia-telangiectasia mutated*, «mutada en la ataxia-telangiectasia»), que inicia la transducción de la señal después del daño, y p53, que puede detener temporalmente el ciclo celular; de este modo, se hace posible la reparación del ADN o se desencadena la apoptosis de las células que sean irreparables. No

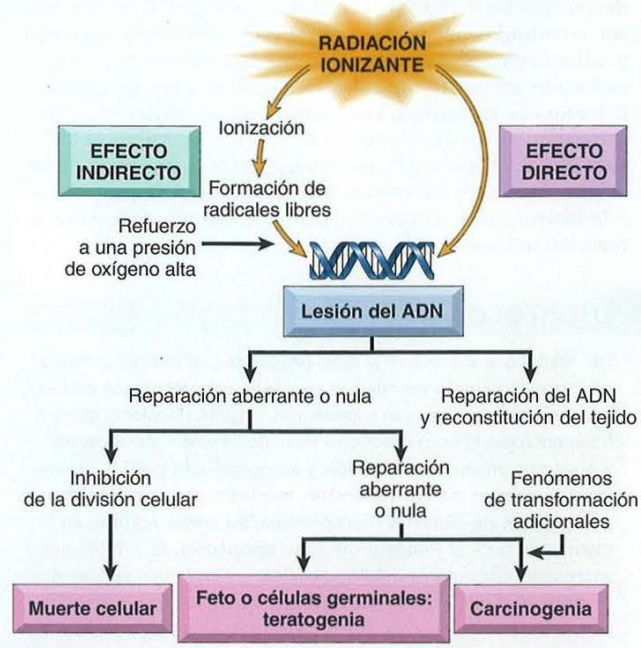


Figura 8.14 Efecto de la radiación ionizante sobre el ADN y sus consecuencias. Los efectos sobre el ADN pueden ser directos o, sobre todo, indirectos (mediante la formación de radicales libres).

obstante, las roturas de doble cadena pueden persistir sin repararse o la reparación de las lesiones puede ser imprecisa (propensa a errores), lo que da lugar a mutaciones. Si los puntos de control del ciclo celular no son funcionales (p. ej., por mutaciones de *TP53*), las células con genomas anómalos e inestables sobrevivirán y podrán expandirse como clones anómalos para, finalmente, formar tumores.

Fibrosis

Una consecuencia común de la radioterapia oncológica es la aparición de fibrosis en los tejidos incluidos en el campo irradiado (fig. 8.15). Aparece al cabo de semanas o meses

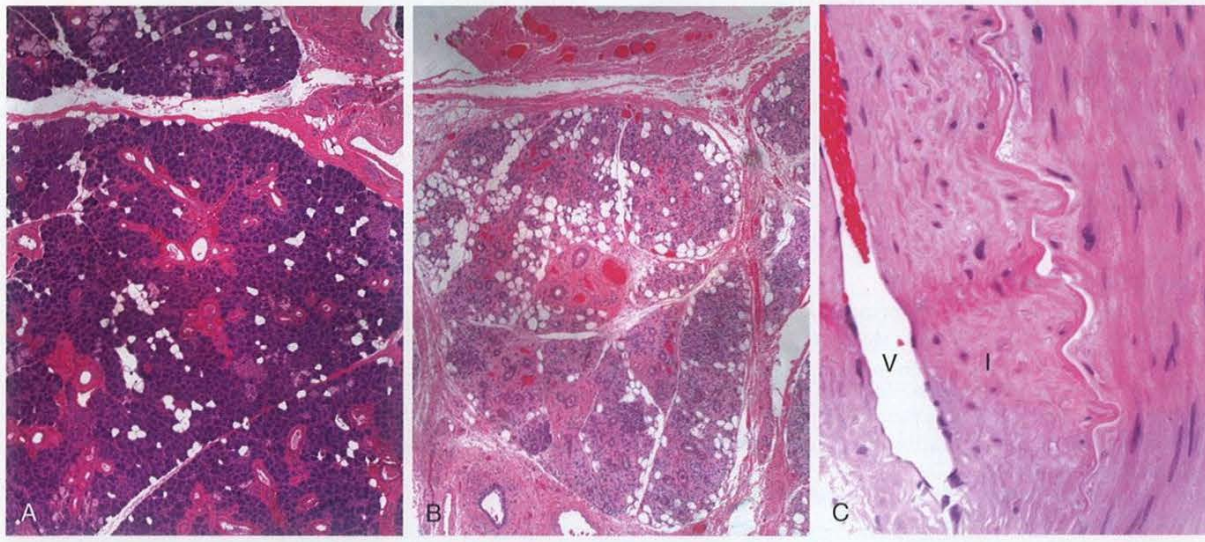


Figura 8.15 Lesiones vasculares y fibrosis de las glándulas salivales, producidas por radioterapia en la región cervical. (A) Glándula salival normal. (B) Fibrosis causada por radiación. (C) Fibrosis y lesiones vasculares (engrosamiento de la capa fibrosa de la íntima y esclerosis arteriolar). *I*, hipertrofia de la íntima; *V*, luz del vaso sanguíneo. *(A-C, por cortesía de la Dra. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

después de la irradiación; las células muertas del parénquima son sustituidas por tejido conjuntivo, y se forman cicatrices y adherencias (v. capítulo 3). Como se ha descrito antes, la radiación ionizante causa lesión vascular y la consiguiente isquemia de los tejidos. Los elementos que contribuyen a la activación de los fibroblastos y la aparición de fibrosis inducida por radiación son la lesión vascular, la destrucción de las células madre de los tejidos por las radiaciones ionizantes, y la liberación de citocinas y quimiocinas que favorecen la reacción inflamatoria.

MORFOLOGÍA

Las células que sobreviven al daño producido por energía radiante muestran una amplia variedad de **cambios estructurales en los cromosomas,** como son supresiones, roturas, translocaciones y fragmentación. El huso mitótico a menudo se vuelve desordenado, y podemos encontrar poliploidía y aneuploidía. Es posible observar la presencia de **tumefacción nuclear,** con condensación y formación de cúmulos de cromatina, así como roturas en la membrana nuclear. Puede producirse **apoptosis.** Es posible que aparezcan células con morfología nuclear anómala, que persistirán durante años, incluidas células gigantes con núcleos pleomorfos o más de un núcleo. Con dosis muy altas de energía radiante, aparecen con rapidez las características que predicen la muerte celular inminente, como la picnosis del núcleo.

Además de afectar al ADN y a los núcleos, la energía radiante induce diversas **lesiones citoplásmicas,** como edema, alteraciones mitocondriales y degeneración del RE. Hay defectos focales y roturas de la membrana plasmática. El cuadro histopatológico (pleomorfismo celular, formación de células gigantes, y alteraciones del núcleo y de las figuras mitóticas) se asemeja al observado en las células cancerosas y en las irradiadas, un problema que dificulta la evaluación de la posible persistencia o recurrencia del cáncer en tejidos radiados por parte del anatomopatólogo.

Al microscopio óptico, en los tejidos radiados, las alteraciones vasculares y la fibrosis intersticial son prominentes (v. fig. 8.15). Durante el inmediato período posradiación, los vasos sanguíneos solo muestran una ligera dilatación. Sin embargo, más tarde, o tras dosis más altas, aparecen múltiples lesiones degenerativas, como hinchazón y vacuolización de las células endoteliales o incluso necrosis total de las paredes de pequeños vasos (capilares y vénulas). Puede producirse la rotura o trombosis de los vasos afectados. Posteriormente, en los vasos radiados, se observa proliferación de células endoteliales e hialinización colágena con engrosamiento de la capa media, lo que provoca una intensa estenosis o la oblitera-ción de la luz vascular. En esta fase, en el campo radiado resulta evidente un aumento del colágeno intersticial, que da lugar a la cicatrización y a la contracción del tejido.

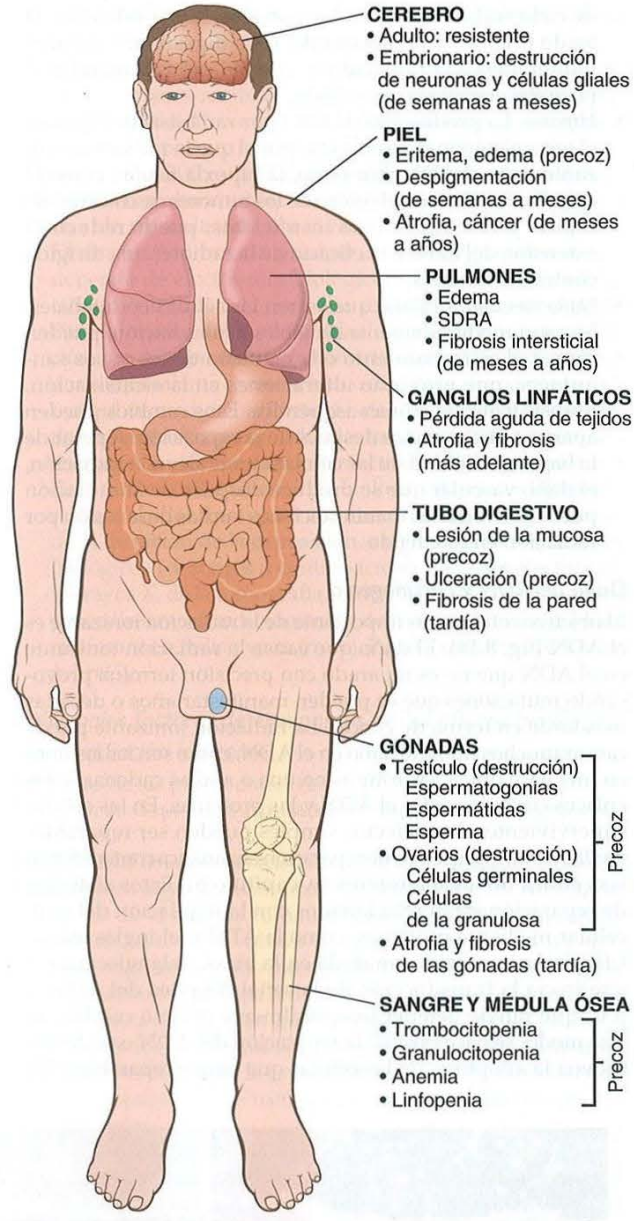


Figura 8.16 Principales consecuencias morfológicas de las lesiones por radiación. Las primeras alteraciones aparecen en horas o semanas, y las más tardías en meses o años. *SDRA*, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Efectos sobre órganos y sistemas

En la figura 8.16 se muestran las principales consecuencias de la radioterapia. Como ya se ha descrito, *los órganos y los tejidos más sensibles son las gónadas, los sistemas hematopoyético y linfático, y la mucosa del tubo digestivo.* En la tabla 8.7 se muestran las dosis umbral estimadas para la aparición de los efectos de exposición aguda a la radiación de diversos órganos. A continuación, describimos las lesiones observadas en los sistemas hematopoyético y linfático, así como los cánceres inducidos por la exposición medioambiental o laboral a las radiaciones ionizantes.

- *Sistemas hematopoyético y linfático.* Los sistemas hematopoyético y linfático son muy sensibles a la radioterapia y

Tabla 8.7 Dosis umbral estimadas para los efectos agudos de la radiación en órganos específicos

Efecto sobre la salud	Órgano/estructura	Dosis (Sv)
Esterilidad temporal	Testículos	0,15
Depresión de la hematopoyesis	Médula ósea	0,5
Efectos cutáneos reversibles (p. ej., eritema)	Piel	1-2
Esterilidad permanente	Ovarios	2,5-6
Caída del cabello temporal	Piel	3-5
Esterilidad permanente	Testículos	3,5
Cataratas	Cristalino	5

booksmedicos.org

merecen especial atención. En dosis elevadas y con campos de exposición grandes, a las pocas horas de la radioterapia aparece una linfocitopenia intensa, junto con una disminución del tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo. La radiación destruye directamente los linfocitos, tanto en sangre circulante como en los tejidos (ganglios, bazo, timo, intestino). En dosis de radiación subletales, se produce una regeneración precoz a partir de progenitores viables, lo que hace que se normalice el recuento sanguíneo de linfocitos. Los precursores hematopoyéticos de la médula ósea son bastante sensibles a la energía radiante, que produce una *aplasia medular* dependiente de la dosis. Los efectos agudos de la radiación medular en el recuento de sangre periférica reflejan la cinética de recambio de los elementos formados, granulocitos, plaquetas y eritrocitos, con una vida media de menos de 1 día, 10 y 120 días, respectivamente. Tras un breve aumento de los neutrófilos circulantes, se produce en unos pocos días una *neutropenia*. El recuento de neutrófilos alcanza el mínimo, con frecuencia próximo a 0, durante la segunda semana y, si el paciente sobrevive, en 2-3 meses recupera completamente los granulocitos. La *trombocitopenia* aparece al final de la primera semana y el mínimo de plaquetas ocurre algo más tarde que el de granulocitos; la recuperación tiene un retraso parecido. La *anemia* se desarrolla a las 2-3 semanas y puede persistir durante meses. Cabe suponer que las dosis de radiación más altas provocan citopenias más graves y períodos de recuperación más prolongados. Unas dosis muy altas destruyen las células madre medulares e inducen una aplasia permanente *(anemia aplásica)*, caracterizada por una incapacidad para recuperar las poblaciones en sangre periférica, mientras que con dosis menores la aplasia que se encuentra es transitoria.

- *Exposición medioambiental y desarrollo de cáncer.* Todas las células capaces de dividirse que hayan sufrido mutaciones pueden convertirse en cancerosas. Por tanto, es posible que se produzca un aumento de la incidencia de neoplasias malignas en cualquier órgano después de la exposición a radiación ionizante. Es difícil determinar el nivel de radiación requerido para que aumente el riesgo de desarrollar cáncer, aunque no hay duda de que las exposiciones agudas o prolongadas que sobrepasen dosis de 100 mSv pueden tener consecuencias graves, incluido el desarrollo de cáncer. Esta respuesta queda puesta de manifiesto por el aumento de la incidencia de leucemias y tumores en varias localizaciones (como la glándula tiroidea, la mama y el pulmón) en los supervivientes a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, por el incremento de la tasa de cáncer de la glándula tiroidea en supervivientes del accidente de Chernóbil y por el desarrollo de «segundos cánceres», como leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos, en pacientes sometidos a radioterapia por tumores como el linfoma de Hodgkin. Se cree que el riesgo de cánceres secundarios tras la irradiación es mayor en niños, dato que se basa en un estudio epidemiológico a gran escala que demostró que los niños que se realizan al menos dos TC tienen un aumento del riesgo muy pequeño, pero medible, de sufrir leucemia y tumores cerebrales malignos y también en estudios antiguos que demuestran que la radioterapia sobre el tórax tiene un riesgo especialmente alto de ocasionar cáncer de mama cuando se administra a mujeres adolescentes.
- *Exposición laboral y aparición de cáncer.* El *radón* es un producto omnipresente en la descomposición espontánea del uranio. Los agentes carcinógenos son dos productos de descomposición del radón (polonio 214 y polonio 218, los llamados «hijos del radón») que emiten partículas α y poseen una corta semivida. Estas partículas se depositan en el pulmón; en los trabajadores de las minas de uranio, la exposición causa carcinomas de pulmón. También hay riesgo en las casas con niveles de radón muy altos (similares a los observados en minas). No obstante, por regla general, en una casa media existen pocas o nulas evidencias de que el radón contribuya al riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Radiación corporal total

La exposición de grandes áreas del cuerpo a radiaciones (incluso en dosis pequeñas) tiene a veces efectos devastadores. Las dosis inferiores a 1 Sv producen síntomas escasos o nulos. Sin embargo, dosis superiores provocan unos efectos sobre la salud conocidos como síndrome de radiación aguda; en dosis progresivamente mayores, se afectan el sistema hematopoyético, el sistema digestivo y el SNC. En la tabla 8.8 se muestran los síndromes asociados a radiación corporal total (por radiaciones ionizantes).

RESUMEN

LESIONES POR RADIACIÓN

- Las radiaciones ionizantes dañan las células, directa o indirectamente, mediante la generación de radicales libres a partir del agua u oxígeno molecular.
- Las radiaciones ionizantes dañan el ADN; por tanto, las células que se dividen rápidamente son muy sensibles a este tipo de radiaciones (células germinales, médula ósea y tubo digestivo).
- Una lesión del ADN no reparada adecuadamente provoca mutaciones que predisponen a la transformación neoplásica de las células.
- Las radiaciones ionizantes producen lesión vascular y esclerosis, con necrosis isquémica de las células del parénquima y su sustitución por tejido fibroso.

ENFERMEDADES NUTRICIONALES

Millones de personas en países en vías de desarrollo pasan hambre o viven en el borde cruel de la inanición, mientras que las de países industrializados, y de forma más reciente en los países en vías de desarrollo, luchan por evitar las calorías y la

Tabla 8.8 Efectos de la radiación ionizante corporal total

	0-1 Sv	1-2 Sv	2-10 Sv	10-20 Sv	> 50 Sv
Principal lugar de la lesión	Ninguno	Linfocitos	Médula ósea	Intestino delgado	Cerebro
Principales síntomas y signos	—	Leucopenia moderada	Leucopenia, hemorragia, pérdida del cabello, vómitos	Diarrea, fiebre, trastornos electrolíticos, vómitos	Ataxia, coma, convulsiones, vómitos
Cronología	—	De 1 día a 1 semana	4-6 semanas	5-14 días	1-4 h
Letalidad	—	Ninguna	Variable (0-80%)	100%	100%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

obesidad asociada o temen que lo que comen pueda contribuir a la ateroesclerosis y a la hipertensión. De forma que la falta de nutrición y la nutrición excesiva siguen siendo importantes problemas de salud.

Desnutrición

Una dieta adecuada debería aportar: 1) suficiente energía, en forma de hidratos de carbono, grasas y proteínas, para cubrir las necesidades metabólicas diarias del cuerpo; 2) aminoácidos esenciales (y no esenciales) y ácidos grasos para ser utilizados como material clave de la síntesis de proteínas y lípidos estructurales y funcionales, y 3) vitaminas y minerales, que funcionan como coenzimas u hormonas en vías metabólicas vitales o, como en el caso del calcio y del fosfato, como componentes estructurales importantes. En la *desnutrición primaria,* en la dieta faltan uno de estos componentes o todos. Sin embargo, en la *desnutrición secundaria o condicionada,* la ingesta diaria de nutrientes es adecuada, pero la desnutrición es debida a malabsorción, alteración de la utilización o conservación, pérdidas excesivas o necesidad aumentada de nutrientes. Las causas de la desnutrición secundaria pueden agruparse en tres grupos generales, aunque superpuestos: trastornos digestivos, afecciones crónicas consuntivas y enfermedad aguda crítica.

La desnutrición es un proceso generalizado y puede ser flagrante o sutil. Aquí se mencionan algunas causas comunes de las insuficiencias dietéticas.

- *Pobreza.* Las personas que más a menudo presentan desnutrición grave y deficiencias de oligoelementos son los vagabundos, ancianos e hijos de personas pobres. Junto con la sequía, las malas cosechas y la muerte del ganado, en los países subdesarrollados, la pobreza crea un ambiente favorable para la desnutrición de niños y adultos.
- *Ignorancia.* En ocasiones, incluso los ricos no reconocen que sus hijos pequeños, adolescentes y las mujeres embarazadas tienen unas mayores necesidades nutricionales. Así, también contribuye la ignorancia sobre el contenido nutricional de los diversos alimentos. Estos son algunos ejemplos: 1) los lactantes alimentados exclusivamente mediante fórmulas de lactancia artificiales a menudo presentan ferropenia; 2) el arroz refinado y usado como plato principal de una dieta carece con frecuencia de las cantidades adecuadas de tiamina, y 3) en regiones situadas lejos del océano y si no se proporciona un aporte complementario, el yodo falta frecuentemente en los alimentos y el agua.
- *Alcoholismo crónico.* Los alcohólicos a veces pueden sufrir desnutrición, pero con mayor frecuencia carecen de varias vitaminas, especialmente tiamina, piridoxina, folato y vitamina A, debido a la combinación de una dieta deficiente, absorción digestiva defectuosa, utilización y depósito anómalo de nutrientes, necesidades metabólicas aumentadas y velocidad de pérdida incrementada. No reconocer la probabilidad de que exista una deficiencia de tiamina en pacientes con alcoholismo crónico puede dar lugar a un daño cerebral irreversible (p. ej., psicosis de Korsakoff, descrita en el capítulo 23).
- *Enfermedades agudas y crónicas.* El metabolismo basal se acelera en muchas entidades (en pacientes con quemaduras extensas puede duplicarse), lo que produce un aumento de las necesidades diarias de todos los nutrientes. No reconocer estas necesidades nutricionales puede retrasar la recuperación. Con frecuencia se encuentra desnutrición en pacientes con cáncer avanzado y sida.
- *Restricción dietética autoimpuesta.* La anorexia nerviosa, la bulimia y otros trastornos alimentarios menos evidentes afectan a una gran población de individuos preocupados por su imagen corporal o con un temor ilógico a sufrir una enfermedad cardiovascular (la anorexia y la bulimia se explican en otra sección de este capítulo).
- *Otras causas.* Enfermedades digestivas, síndromes de malabsorción hereditarios y adquiridos, tratamientos farmacológicos específicos (que bloquean la captación o utilización de nutrientes concretos) y la nutrición parenteral total constituyen otras causas de desnutrición.

En las siguientes secciones apenas se enumeran los trastornos nutricionales. Dedicamos una atención especial a la desnutrición aguda grave, la anorexia nerviosa y la bulimia, las deficiencias de vitaminas y oligoelementos, y la obesidad, y revisamos de forma breve las relaciones de la dieta con la ateroesclerosis y el cáncer. Otros nutrientes y temas relacionados con la nutrición se describen a lo largo de la obra en el contexto de enfermedades específicas.

Desnutrición aguda grave

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la desnutrición aguda grave (DAG) como un estado caracterizado por un peso muy bajo para la talla, que se encuentra más de 3 desviaciones estándar por debajo de las recomendadas por la OMS. A nivel mundial, unos 16 millones de niños menores de 5 años sufren este cuadro, que es frecuente en los países pobres donde hasta un 25% de los niños pueden estar afectados; este cuadro es un factor esencial en la elevada mortalidad de los niños muy pequeños. Además de pérdidas de vidas, las guerras ocasionan una grave carga porque generan refugiados que viven en la peor de las pobrezas. En los campos de refugiados de personas procedentes de Siria, hasta un 20% de los niños tienen una desnutrición grave o moderada.

La DAG, anteriormente denominada desnutrición proteico-calórica (DPC), se manifiesta como una amplia variedad de síndromes clínicos, siempre como consecuencia de la ingesta dietética de proteínas y calorías que son inadecuadas para cubrir las necesidades corporales. Los dos extremos de la DAG se conocen como *marasmo* y *kwashiorkor.* Cabe destacar que, desde el punto de vista funcional, hay dos compartimentos de proteínas en el cuerpo: el somático, representado por proteínas de los músculos esqueléticos, y el visceral, formado por los depósitos de proteínas en los órganos viscerales, principalmente el hígado. Esos dos compartimentos se regulan de forma diferente, como veremos más adelante. La afectación del compartimento somático es más grave en el marasmo, y la depleción del compartimento visceral es más intensa en el *kwashiorkor.* A continuación, comentaremos la evaluación clínica de la infranutrición para, después, describir el marasmo y el *kwashiorkor.*

El diagnóstico de la DAG es evidente en las formas más graves; en las leves o moderadas, el método habitual es comparar el peso corporal para una talla concreta en las tablas estándar; otros parámetros útiles son la evaluación de depósitos grasos, masa muscular y las concentraciones de ciertas proteínas séricas. Con pérdida de grasa, el espesor de los pliegues cutáneos (incluidos la piel y el tejido subcutáneo) se reduce. Si el compartimiento proteico somático se cataboliza, la reducción resultante de la masa muscular se refleja por una reducción del perímetro de la zona media del brazo. La determinación de las proteínas séricas (albúmina, transferrina, etc.) ofrece una estimación de la adecuación del compartimiento proteico visceral. Recientes estudios sugieren que la flora microbiana intestinal interviene en la patogenia de la DAG. Existen notables diferencias en la flora microbiana de los niños con DAG comparada con el microbioma intestinal de

booksmedicos.org

Figura 8.17 Desnutrición infantil. (A) Marasmo. Obsérvese la pérdida de masa muscular y de grasa subcutánea. La cabeza parece ser demasiado grande para el cuerpo enjuto. (B) *Kwashiorkor*. El lactante muestra edema generalizado, que se manifiesta como ascitis e hinchazón de la cara, de las manos y de las piernas. *(A, tomado de Clinic Barak, Reisebericht Kenya.)*

los niños normales. Parece que estas alteraciones en la flora no son una mera consecuencia de la DAG, sino que influyen en su aparición.

Marasmo

El marasmo aparece al consumir una dieta excesivamente baja en calorías (fig. 8.17A). Estos niños presentan también retraso del crecimiento y atrofia muscular. La pérdida de masa muscular es debida al catabolismo y a la depleción del compartimiento somático de proteínas. Al parecer esto constituye una respuesta adaptativa que, como fuente de energía, proporciona aminoácidos al organismo. Cabe destacar que el compartimiento de proteínas viscerales, que, al parecer, es el más crítico para la supervivencia, se halla deplecionado solo marginalmente y, por tanto, *las concentraciones séricas de albúmina son normales o están solo ligeramente disminuidas*. Además de las proteínas musculares, también se moviliza y usa como combustible la grasa subcutánea. La producción de leptina (v. apartado «Obesidad») es baja, lo que a veces estimula el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal a producir unos altos niveles de cortisol que contribuyen a la lipólisis. Con estas pérdidas de músculo y de grasa subcutánea, se aprecia *emaciación de extremidades;* en comparación, la cabeza parece demasiado grande en relación con el cuerpo. El niño presenta, asimismo, anemia y manifestaciones de deficiencias de múltiples vitaminas, junto con *inmunodeficiencia,* en especial de la inmunidad celular (linfocitos T). Por tanto, las infecciones concomitantes son comunes y constituyen una sobrecarga adicional para un organismo ya bastante debilitado.

Kwashiorkor

El *kwashiorkor* se produce cuando la privación proteica es relativamente mayor que la reducción de calorías totales (fig. 8.17B). Es la forma más común de DAG observada en niños de África, destetados demasiado temprano, y alimentados posteriormente, casi exclusivamente, con una dieta de hidratos de carbono (el nombre *kwashiorkor* procede de la lengua Ga, de Ghana, que describe una enfermedad de un bebé debida a la llegada de otro niño). La prevalencia de *kwashiorkor* también es alta en países pobres del sudeste de Asia. Pueden producirse formas menos graves en todo el mundo en personas con estados diarreicos crónicos en los que la proteína no se absorbe o en aquellos con pérdida crónica de proteínas (p. ej., enteropatías pierde-proteínas, síndrome nefrótico o después de sufrir quemaduras extensas). En EE. UU. se han descrito casos raros de *kwashiorkor* por la moda de las dietas o la sustitución de la leche por bebidas de arroz.

En el *kwashiorkor* (a diferencia de lo observado en el marasmo), la privación marcada de proteínas se asocia a una pérdida grave del compartimiento proteico visceral, y la hipoalbuminemia resultante da lugar a un *edema generalizado o dependiente* (v. fig. 8.17). El peso de los niños con *kwashiorkor* suele ser el 60-80% del normal. Sin embargo, la pérdida real de peso está enmascarada por la mayor retención hídrica (edema). A diferencia del marasmo, existe una conservación relativa de grasa subcutánea y masa muscular. La pérdida moderada de estos compartimientos también puede estar enmascarada por el edema.

Los niños con *kwashiorkor* tienen *lesiones cutáneas* características, con zonas alternas de hiperpigmentación, áreas de descamación e hipopigmentación, que dan un aspecto de «pintura desconchada». Entre los *cambios del pelo* se encuentran una pérdida total del color o bandas alternas de pelo claro y oscuro, estiramiento, textura fina y pérdida de la unión al cuero cabelludo. Otras manifestaciones que distinguen el *kwashiorkor* del marasmo son la *esteatosis hepática* y la hepatomegalia (por síntesis reducida del componente proteico transportador de las lipoproteínas), así como el desarrollo de apatía, languidez y pérdida de apetito. Igual que en el marasmo, es probable que existan deficiencias vitamínicas, al igual que *defectos de la inmunidad* e *infecciones secundarias*. En el *kwashiorkor,* el estrés fisiológico secundario a una infección se considera fundamental para que se desencadene un estado catabólico que empeore la desnutrición. Como ya se ha mencionado, el marasmo y el *kwashiorkor* son dos extremos de un espectro y existe una superposición considerable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Desnutrición secundaria

En EE. UU., la desnutrición secundaria es frecuente en enfermos crónicos, ancianos y personas encamadas. Se estima que más del 50% de los ancianos residentes en residencias de este país están desnutridos. Una pérdida de peso superior al 5% por desnutrición aumenta la mortalidad de los pacientes que viven en residencias casi cinco veces. Una forma particularmente grave de desnutrición secundaria, denominada *caquexia*, se desarrolla a menudo en pacientes con cáncer avanzado (v. capítulo 6). La consunción es demasiado evidente y con frecuencia presagia la muerte. Aunque la pérdida de apetito puede explicar, en parte, esta consunción, es posible que la caquexia aparezca antes de que disminuya el apetito. Los mecanismos subyacentes son complejos, pero en ellos parecen estar implicadas las citocinas que secretan las células tumorales, en particular el TNF, que se liberan en el contexto de la respuesta del huésped a los tumores avanzados. Estos factores estimulan directamente la degradación de las proteínas del músculo esquelético y también promueven la movilización de la grasa desde los depósitos lipídicos.

MORFOLOGÍA

Los cambios anatómicos centrales en la DAG son: 1) alteración del crecimiento; 2) edema periférico en el *kwashiorkor*, y 3) pérdida de grasa corporal y atrofia muscular, más marcadas en el marasmo.

El **hígado** en el *kwashiorkor*, pero no en el marasmo, está agrandado y graso; la cirrosis superpuesta es rara.

En el *kwashiorkor* (raramente en el marasmo), el **intestino delgado** muestra un descenso del índice mitótico en las criptas de las glándulas, junto con atrofia mucosa y pérdida de vellosidades y microvellosidades. En estos casos, se produce una pérdida de enzimas del intestino delgado, manifestada con frecuencia por una deficiencia de disacaridasas. Por tanto, inicialmente, los lactantes con *kwashiorkor* son intolerantes a la lactosa y no responden bien a dietas con leche sin diluir. Los cambios mucosos revierten con el tratamiento.

La **médula ósea** en el *kwashiorkor* y el marasmo puede estar hipoplásica, principalmente por un número disminuido de precursores eritrocíticos. Por tanto, suele existir anemia, con mayor frecuencia microcítica, hipocrómica debida a deficiencia de hierro, pero una deficiencia simultánea de folatos puede producir una anemia mixta microcítico-macrocítica.

Algunos autores han demostrado que existen atrofia cerebral, un número reducido de neuronas y mielinización alterada de la sustancia blanca en el **cerebro** de lactantes nacidos de madres desnutridas y que sufren DAG durante el primer o segundo año de vida.

Pueden existir otros cambios, como: 1) atrofia tímica y linfoide (más marcada en el *kwashiorkor* que en el marasmo); 2) alteraciones anatómicas inducidas por infecciones intercurrentes, especialmente con helmintos y otros parásitos endémicos, y 3) deficiencias de otros nutrientes necesarios, como yodo y vitaminas.

Anorexia nerviosa y bulimia

La anorexia nerviosa es una inanición autoinducida que produce una pérdida importante de peso; la bulimia es un trastorno en el que el paciente come excesivamente y luego se provoca el vómito. La bulimia es más común que la anorexia nerviosa y, generalmente, tiene mejor pronóstico. Se calcula que se produce en el 1-2% de las mujeres y en el 0,1% de los hombres, con una media de inicio a los 20 años. Estos trastornos se producen principalmente en mujeres jóvenes previamente sanas que desarrollan una obsesión por adelgazar o mantenerse delgadas.

Los hallazgos clínicos en la anorexia nerviosa suelen ser similares a los de la DAG. Además, los efectos sobre el sistema endocrino son importantes. La *amenorrea*, por un descenso de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (y por la posterior secreción disminuida de lutropina y folitropina), es tan común que constituye una manifestación diagnóstica del trastorno. Otros hallazgos comunes, relacionados con un *descenso de la liberación de tirotropina*, son la intolerancia al frío, la bradicardia, el estreñimiento, y cambios en la piel y el pelo. Además, con frecuencia existen deshidratación y anomalías electrolíticas. Es posible que los pacientes tengan más cabello, pero suele ser fino y pálido (lanugo). *La densidad ósea está disminuida*, muy probablemente debido a concentraciones bajas de estrógenos, producidas de forma similar en que ocurre la aceleración posmenopáusica de la osteoporosis. Como se espera en una desnutrición grave, puede existir anemia, linfocitopenia e hipoalbuminemia. Una complicación importante de la anorexia nerviosa es una mayor susceptibilidad a sufrir *arritmias cardíacas y muerte súbita*, como resultado, con toda probabilidad, de la hipopotasemia.

En la bulimia, los *atracones* son la norma. En la bulimia se ingieren enormes cantidades de alimentos en cortos episodios, principalmente hidratos de carbono, solo para después autoinducir el vómito. Aunque los trastornos menstruales son frecuentes, se produce amenorrea en menos del 50% de las pacientes con bulimia, probablemente porque el peso y las concentraciones de gonadotropinas son casi normales. Las principales complicaciones médicas se deben a un vómito inducido continuamente y al uso crónico de laxantes y diuréticos. Entre ellas se encuentran las siguientes: 1) desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia), que predisponen al paciente a sufrir arritmias cardíacas; 2) aspiración pulmonar de contenido gástrico, y 3) rotura de esófago y estómago. No obstante, no existe ningún signo ni síntoma que sea específico de este síndrome, por lo que el diagnóstico debe basarse en una evaluación psicológica completa del paciente.

Deficiencias vitamínicas

Antes de describir brevemente las funciones de cada una de las vitaminas y las consecuencias de sus deficiencias, es pertinente hacer algunos comentarios generales.

- *El ser humano necesita 13 vitaminas para estar sano; cuatro –A, D, E y K– son liposolubles, y el resto, hidrosolubles.* Es importante distinguir entre vitaminas liposolubles e hidrosolubles; aunque las primeras se almacenan más fácilmente en el cuerpo, pueden absorberse mal en trastornos de malabsorción de grasas, causados por alteraciones de las funciones digestivas (descritas en el capítulo 15).
- *Ciertas vitaminas pueden ser sintetizadas endógenamente* – como la vitamina D a partir de esteroides precursores, la vitamina K y la biotina por la microflora intestinal, y la niacina a partir del triptófano, un aminoácido esencial–. A pesar de esta síntesis endógena, el aporte dietético de todas las vitaminas es esencial para el mantenimiento de la salud.
- La deficiencia de una vitamina aislada es infrecuente, y la de una o varias vitaminas puede formar parte de una DAG concurrente.

En las siguientes secciones, se describen detalladamente las vitaminas A, D y C por sus funciones de amplio rango y los

booksmedicos.org

cambios morfológicos de los estados de deficiencia, seguido de un resumen tabulado de las principales consecuencias de las deficiencias de las vitaminas restantes –E, K y el complejo B– y de algunos minerales esenciales.

Vitamina A

Las principales funciones de la vitamina A son mantener la visión normal, regular el crecimiento y la diferenciación celulares y regular el metabolismo de los lípidos. Vitamina A liposoluble es un término genérico para un grupo de compuestos relacionados entre los que se encuentran *el retinol, el retinal y el ácido retinoico*, con acciones biológicas similares. Retinol es el nombre químico dado a la vitamina A, la forma de transporte y, como éster de retinol, también la forma de depósito. *Retinoides*, término ampliamente utilizado, hace referencia a productos químicos naturales y sintéticos, relacionados estructuralmente con la vitamina A, pero no necesariamente con actividad de vitamina A. Los alimentos derivados de animales, como el hígado, el pescado, los huevos, la leche y la mantequilla, son fuentes dietéticas importantes de vitamina A preformada. Las verduras de hoja amarilla y verde, como las zanahorias, la calabaza y las espinacas, aportan grandes cantidades de carotenoides, muchos de los cuales son provitaminas que pueden ser metabolizadas a vitamina A activa en el cuerpo. Los carotenoides contribuyen en aproximadamente el 30% de la vitamina A de la dietas del ser humano; el más importante es el β-caroteno, que se convierte eficazmente en vitamina A. La cantidad diaria recomendada de vitamina A se expresa en equivalentes de retinol, para tener en cuenta la vitamina A preformada y el β-caroteno.

La vitamina A es liposoluble y para su absorción se necesitan bilis, enzimas pancreáticas y cierta cantidad de antioxidantes en la dieta. El retinol (que normalmente se ingiere como éster de retinol) y el β-caroteno se absorben a través de la pared intestinal, donde el β-caroteno se convierte en retinol (fig. 8.18). Después, el retinol es transportado en los quilomicrones, donde es captado en las células hepáticas a través del receptor de apolipoproteína E. Más del 90% de las reservas corporales de vitamina A se encuentran en el hígado, predominantemente en las células estrelladas perisinusoidales (de Ito). En las personas sanas que realizan una dieta adecuada, esas reservas son suficientes para mantener las necesidades corporales durante al menos 6 meses. Los ésteres de retinol almacenados en el hígado pueden ser movilizados; antes de ser liberados, el retinol se une a una proteína de unión al retinol (RBP) específica, sintetizada en el hígado. La captación de retinol y RBP en los tejidos periféricos depende de los receptores de RBP de la superficie celular. El retinol es liberado tras ser captado por las células, y la RBP es reciclada de nuevo hacia la sangre. El retinol puede almacenarse en tejidos periféricos, como retinilo éster, o puede oxidarse para formar ácido retinoico.

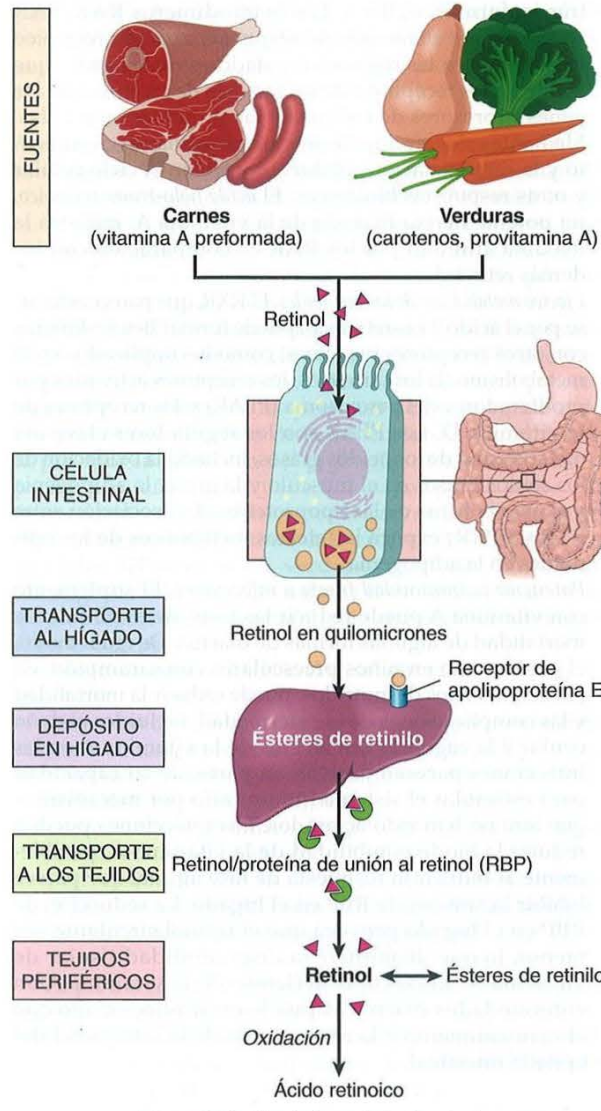


Figura 8.18 Metabolismo de la vitamina A.

Función. En el ser humano, las funciones mejor definidas de la vitamina A son las siguientes:

- *Mantener la visión normal con luz reducida.* El *proceso visual* comporta cuatro formas de pigmentos que contienen vitamina A: rodopsina en los bastones, que es el pigmento más sensible a la luz y, por tanto, importante en caso de reducción de la luz; y tres yodopsinas en los conos, cada una responsable de un color específico con luz clara. La síntesis de rodopsina a partir del retinol comporta: 1) oxidación a holo-*trans*-retinal; 2) isomerización a 11-*cis*-retinal, y 3) interacción con la proteína de los bastones, la opsina, para formar rodopsina. Un fotón de luz causa la isomerización de 11-*cis*-retinal a holo-*trans*-retinal y una secuencia de cambios de configuración en la rodopsina, que produce una señal visual. En el proceso, se genera un impulso nervioso (por cambios en el potencial de membrana), que es transmitido por neuronas de la retina al cerebro. Durante la adaptación a la oscuridad, parte del holo-*trans*-retinal se reconvierte en 11-*cis*-retinal, pero la mayor parte se reduce a retinol y se pierde a la retina, lo que determina la necesidad de realizar un aporte continuado de retinol.
- *Potenciar la diferenciación de células epiteliales especializadas.* La vitamina A y los retinoides juegan un importante papel en la diferenciación ordenada del epitelio cilíndrico mucosecretor; cuando aparece una deficiencia, el epitelio sufre *metaplasia escamosa* y se hace queratinizado. La activación de los receptores del ácido retinoico (RAR) por sus ligandos libera los correpresores y causa la formación obligada de heterodímeros con otro receptor de retinoides, llamado *receptor X de retinoides* (RXR). RAR y RXR tienen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tres isoformas, α, β y γ. Los heterodímeros RAR/RXR se unen a los elementos de respuesta al ácido retinoico localizados en las regiones reguladoras de los genes que codifican los receptores de los factores de crecimiento, los genes supresores de tumores y las proteínas secretadas. Mediante estos efectos, los retinoides regulan el crecimiento y la diferenciación celular y controlan el ciclo celular y otras respuestas biológicas. El *ácido holo-trans-retinoico*, un potente derivado ácido de la vitamina A, muestra la máxima afinidad por los RAR en comparación con los demás retinoides.

- *Efectos metabólicos de los retinoides.* El RXR, que parece activarse por el ácido 9-*cis*-retinoico, puede formar heterodímeros con otros receptores nucleares, como los implicados en el metabolismo de los fármacos, los receptores activados por proliferadores del peroxisoma (PPAR) y los receptores de la vitamina D. Los PPAR son los reguladores clave del metabolismo de los ácidos grasos, incluida la oxidación de los ácidos grasos en el músculo y la grasa, la adipogenia y el metabolismo de las lipoproteínas. La asociación entre RXR y PPARγ explica los efectos metabólicos de los retinoides en la adipogenia.
- *Potenciar la inmunidad frente a infecciones.* El suplemento con vitamina A puede reducir las tasas de morbilidad y mortalidad de algunas formas de diarrea. De igual modo, el suplemento en niños preescolares con sarampión, en particular en los desnutridos, puede reducir la mortalidad y las complicaciones de la enfermedad, incluidos el daño ocular y la ceguera. Los efectos de la vitamina A en las infecciones parecen derivar, en parte, de su capacidad para estimular el sistema inmunitario por mecanismos que aún no han sido aclarados. Las infecciones pueden reducir la biodisponibilidad de la vitamina A, posiblemente al inducir la respuesta de fase aguda, que parece inhibir la síntesis de RBP en el hígado. La reducción de RBP en el hígado provoca que el retinol circulante sea menor, lo que disminuye la disponibilidad tisular de vitamina A. El efecto beneficioso de la vitamina A en enfermedades diarreicas puede estar relacionado con el mantenimiento y la restauración de la integridad del epitelio intestinal.

Además, los retinoides, el β-caroteno y algunos carotenoides relacionados pueden actuar como fotoprotectores y antioxidantes. Los retinoides tienen amplios efectos biológicos, como en el desarrollo embrionario, en la diferenciación y en la proliferación celulares, y en el metabolismo lipídico.

Los retinoides se emplean en clínica como tratamiento de procesos como el acné grave y algunas formas de psoriasis y también en la leucemia promielocítica aguda. Como se comenta en el capítulo 6, el ácido holo-*trans*-retinoico induce la diferenciación y consiguiente apoptosis de las células de la leucemia promielocítica aguda por su capacidad de unirse a una proteína de fusión PML-RARα que caracteriza a este tipo de cáncer.

Estados de deficiencia. La deficiencia de vitamina A se produce en todo el mundo como consecuencia de una nutrición deficiente o de una malabsorción de grasa. En los niños, las reservas de vitamina A se agotan por las infecciones y su absorción es insuficiente en los recién nacidos. En los adultos, la deficiencia de vitamina A puede aparecer junto a la depleción de otras vitaminas liposolubles en pacientes con síndromes de malabsorción, como la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn y la colitis. La cirugía bariátrica y el uso continuado de laxantes de aceites minerales también pueden provocar deficiencias. Los múltiples efectos de la deficiencia de vitamina A son los siguientes:

- Como ya se ha descrito antes, la vitamina A es un componente de la rodopsina y otros pigmentos visuales. No sorprende que una de las primeras manifestaciones de la deficiencia de vitamina A sea la alteración de la visión, especialmente en caso de luz reducida *(ceguera nocturna)*.
- Otros efectos de la deficiencia de vitamina A están relacionados con la función en el mantenimiento de la diferenciación de las células epiteliales (fig. 8.19). La deficiencia persistente da lugar a una serie de cambios que afectan a la metaplasia epitelial y a la queratinización. Las alteraciones más devastadoras se producen en los ojos y se conocen como xeroftalmía (sequedad ocular). En primer lugar, se seca la conjuntiva (xerosis conjuntival) a medida que los epitelios lagrimal y mucosecretor son sustituidos por epitelio queratinizado. A continuación,

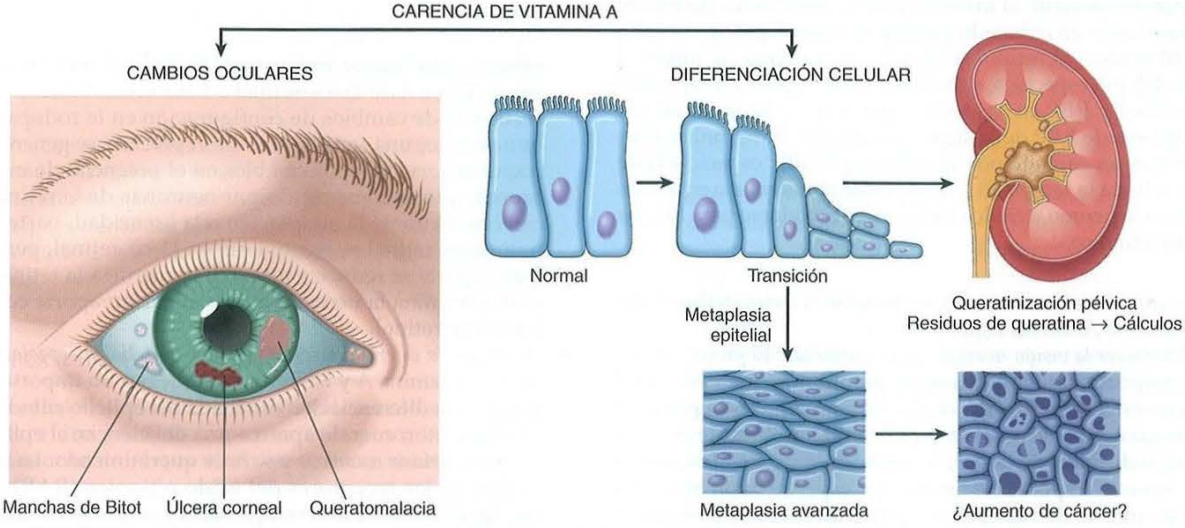


Figura 8.19 Deficiencia de vitamina A: sus principales consecuencias en el ojo y en la producción de metaplasia queratinizante de superficies epiteliales especializadas, así como su posible función en la metaplasia epitelial. No se ilustran la ceguera nocturna ni la inmunodeficiencia.

booksmedicos.org

se producen la acumulación de restos de queratina en pequeñas placas opacas *(manchas de Bitot)* y, finalmente, la erosión de la superficie corneal rugosa, con ablandamiento y destrucción de la córnea *(queratomalacia)* y *ceguera* total.

- La deficiencia de vitamina A también origina la sustitución del revestimiento epitelial de las vías respiratorias superiores y de las vías urinarias por células escamosas queratinizadas (metaplasia escamosa). La pérdida de epitelio mucociliar de las vías respiratorias predispone a los pacientes afectados a sufrir infecciones pulmonares y la descamación de los restos de queratina en las vías urinarias hace que tiendan a presentar litiasis renal y vesical. La hiperplasia y la hiperqueratinización de la epidermis con taponamiento de los conductos de las glándulas anejas puede producir *dermatosis folicular* o *papular*.
- Otra consecuencia muy grave de la carencia de vitamina A es la *inmunodeficiencia*. Esta alteración de la inmunidad aumenta las tasas de mortalidad por infecciones comunes, como sarampión, neumonía y diarrea infecciosa. En zonas del mundo donde la deficiencia de vitamina A es prevalente, los aportes complementarios dietéticos reducen la mortalidad del 20 al 30%.

Toxicidad por vitamina A. Los excesos de vitamina A a corto y largo plazo pueden producir manifestaciones tóxicas, un problema debido a las megadosis promocionadas por ciertos vendedores de aportes complementarios. Las consecuencias de la hipervitaminosis A aguda fueron descritas por primera vez en 1597 por Gerrit de Veer, un carpintero naval encallado en el Ártico, que explicó en su diario los síntomas graves que él y otros miembros de la tripulación desarrollaron después de comer hígado de oso polar. Teniendo esto en cuenta, el comedor atrevido debe ser consciente de que la toxicidad aguda por vitamina A también se ha descrito en los «hepatoaficionados», que se atracan de hígado de ballena, tiburón o, incluso, atún.

Entre los síntomas de la toxicidad aguda por vitamina A están la cefalea, el vértigo, los vómitos, el estupor y la visión borrosa, que pueden confundirse con los de un tumor cerebral. La toxicidad crónica se asocia a pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, y dolor óseo y articular. El ácido retinoico estimula la producción y función de los osteoclastos, aumentando la reabsorción del hueso y, por consiguiente, el riesgo de fracturas. Aunque los retinoides sintéticos utilizados para el tratamiento del acné no se asocian a estas complicaciones, deben evitarse en el embarazo debido a los efectos teratógenos demostrados de los retinoides.

Vitamina D

La principal función de la vitamina D liposoluble es el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas adecuadas de calcio y fósforo para mantener las funciones metabólicas, la mineralización ósea y la transmisión neuromuscular. Dada su función, se necesita la vitamina para prevenir osteopatías como el *raquitismo* (en niños cuyas epífisis aún no se han cerrado), la *osteomalacia* (en adultos) y la tetania hipocalcémica. Con respecto a la tetania, la vitamina D mantiene la concentración correcta de calcio ionizado en el compartimiento de líquido extracelular. Cuando se desarrolla una deficiencia, la disminución del calcio ionizado en el líquido extracelular da lugar a la excitación continua del músculo (tetania). Sin embargo, hay que recordar que cualquier disminución de la calcemia se corrige con rapidez con una secreción mayor de hormona paratiroidea. Por eso, la tetania es bastante infrecuente. En este caso, nuestra atención se centra en la función de la vitamina D en la regulación de las concentraciones séricas de calcio.

Metabolismo. La fuente principal de la vitamina D en el ser humano es su síntesis endógena en la piel mediante la conversión fotoquímica de un precursor, 7-deshidrocolesterol, alimentada por la energía de la luz UV solar o artificial. La irradiación de este compuesto forma *colecalciferol*, que se conoce como vitamina D_3. En adelante, por simplicidad, se utiliza el término *vitamina D* para referirse a este compuesto. En las condiciones habituales de exposición solar, aproximadamente el 90% de la vitamina D necesaria deriva endógenamente del 7-deshidrocolesterol presente en la piel. No obstante, las personas de raza negra pueden tener un nivel más bajo de producción de vitamina D en la piel, por la presencia del pigmento melanina (quizá un precio pequeño que se tiene que pagar por la protección frente a cánceres inducidos por los rayos UV). La pequeña cantidad restante de vitamina D procede de la dieta, como pescados del mar abierto, verduras y cereales. En cuanto a los orígenes vegetales, la vitamina D está presente en forma de un precursor, el ergosterol, que se convierte a vitamina D en el cuerpo.

A continuación se describe el metabolismo de la vitamina D (fig. 8.20):

1. Absorción de vitamina D junto con otras grasas en el intestino o síntesis a partir de precursores en la piel.
2. Unión a α_1-globulina plasmática (proteína fijadora de vitamina D) y transporte al hígado.
3. Conversión a 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) por 25-hidroxilasa en el hígado.
4. Conversión de 25-OH-D a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-$(OH)_2$-D] por α_1-hidroxilasa en el riñón (biológicamente, la forma más activa de vitamina D).

La producción de 1,25-$(OH)_2$-D por el riñón está regulada por tres mecanismos:

- *La hipocalcemia estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH)* que, a su vez, aumenta la conversión de 25-OH-D a 1,25-$(OH)_2$-D al activar la α_1-hidroxilasa.
- *La hipofosfatemia activa directamente la α_1-hidroxilasa* y, por tanto, aumenta la formación de 1,25-$(OH)_2$-D.
- Los niveles aumentados de 1,25-$(OH)_2$-D disminuyen retroactivamente la síntesis de este metabolito al inhibir la acción de la α_1-hidroxilasa (un descenso de las concentraciones de 1,25-$(OH)_2$-D tiene el efecto contrario).

Funciones. Como los retinoides y las hormonas esteroideas, 1,25-$(OH)_2$-D actúa uniéndose a un receptor nuclear de alta afinidad, que, a su vez, se une a secuencias reguladoras de ADN e induce, a continuación, la transcripción de genes diana específicos. Los receptores para 1,25-$(OH)_2$-D se encuentran en la mayoría de las células nucleadas del cuerpo y transducen señales que dan lugar a varias actividades biológicas, más allá de las involucradas en la homeostasis del calcio y del fósforo. No obstante, las funciones mejor conocidas de la vitamina D se relacionan con el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas normales de calcio y fósforo, mediante su acción en el intestino, los huesos y los riñones (v. fig. 8.20).

La forma activa de la vitamina D:

- *Estimula la absorción intestinal de calcio* mediante la regulación positiva del transporte de calcio en los enterocitos.
- *Estimula la reabsorción de calcio en los túbulos distales renales.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

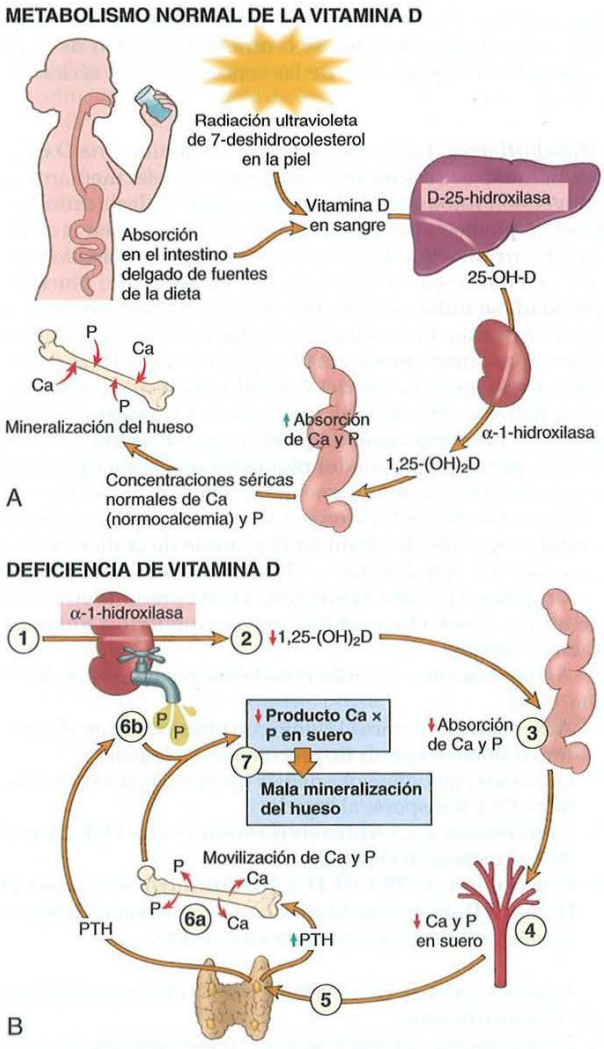


Figura 8.20 (A) Metabolismo normal de la vitamina D. (B) Deficiencia de vitamina D. Existe un sustrato inadecuado para la hidroxilasa renal *(1)*, lo que causa deficiencia de $1,25\text{-}(OH)_2D$ *(2)*, así como una deficiente absorción intestinal de calcio y fósforo *(3)*, lo que a su vez produce una disminución de las concentraciones séricas de ambos *(4)*. La hipocalcemia activa las glándulas paratiroideas *(5)*, y provoca una movilización de calcio y fósforo a partir del hueso *(6a)*. Simultáneamente, la hormona paratiroidea (PTH) induce una pérdida de fosfato por la orina *(6b)* y retención de calcio. Por tanto, las concentraciones séricas de calcio son normales o casi normales, pero el nivel de fosfato es bajo, con lo que, en definitiva, existe trastorno de la mineralización *(7)*.

- *Colabora con la PTH en la regulación del calcio sanguíneo.* En parte, este proceso se produce por la regulación positiva del ligando de RANK en los osteoblastos, que, a su vez, activa los receptores de RANK en los precursores de osteoclastos. La activación de RANK produce las señales que aumentan la diferenciación de osteoclastos y la resorción ósea (v. capítulo 21).
- *Favorece la mineralización del hueso.* La vitamina D es necesaria para la mineralización de la matriz osteoide y el cartílago epifisario durante la formación de los huesos planos y largos. Estimula los osteoblastos para sintetizar la proteína de unión al calcio osteocalcina, que favorece el depósito de calcio.

Cabe destacar que los efectos de la vitamina D en el hueso dependen de las concentraciones plasmáticas de calcio; por un lado, en los estados de hipocalcemia, la presencia de $1,25\text{-}(OH)_2\text{-D}$, junto a la PTH, aumenta la resorción de calcio y fósforo desde el hueso, con lo que contribuye a las concentraciones sanguíneas. Por otro lado, en los estados de normocalcemia se necesita vitamina D para que el calcio se deposite en el cartílago epifisario y la matriz osteoide.

Estados de deficiencia

La deficiencia de vitamina D causa *raquitismo* en niños en crecimiento y osteomalacia en adultos; estas enfermedades esqueléticas tienen distribución mundial. Puede deberse a una deficiencia de calcio y vitamina D en la dieta, pero quizá más importante sea la exposición limitada a la luz solar (p. ej., en mujeres cubiertas con velo, niños nacidos de madres con embarazos frecuentes seguidos de lactancia que causa una carencia de vitamina D y habitantes de países nórdicos con poca luz solar). Otras causas menos frecuentes de raquitismo y osteomalacia son los trastornos renales que provocan un descenso de la síntesis de $1,25\text{-}(OH)_2\text{-D}$ o una depleción de fosfato y trastornos de malabsorción. Aunque el raquitismo y la osteomalacia raramente se producen fuera de los grupos de alto riesgo, en los ancianos son bastante habituales las formas más leves de deficiencia de vitamina D (también llamada insuficiencia de vitamina D) que producen pérdida de hueso y fracturas de cadera. Según algunos estudios, la vitamina D puede ser importante para prevenir la desmineralización de los huesos. Parece que algunas variantes genéticamente determinadas del receptor de vitamina D se asocian a la pérdida acelerada de minerales óseos con el envejecimiento y de algunas formas familiares de osteoporosis (v. capítulo 21).

Sea cual fuere la base, la deficiencia de vitamina D tiende a causar hipocalcemia. Cuando esta se produce, aumenta la producción de PTH, que: 1) activa la α_1-hidroxilasa, con lo que incrementa la cantidad de vitamina D activa y la absorción de calcio; 2) moviliza calcio del hueso; 3) disminuye la excreción renal de calcio, y 4) aumenta la excreción renal de fosfato. Por tanto, la concentración sérica de calcio se recupera hasta casi normalizarse, pero la hipofosfatemia persiste, de forma que la mineralización ósea está alterada o existe un alto recambio óseo.

Para comprender los cambios morfológicos que se producen en el raquitismo y la osteomalacia, se describen brevemente los procesos de desarrollo y mantenimiento del hueso en condiciones normales. El desarrollo de los huesos planos del esqueleto comporta la osificación intramembranosa, mientras que la formación de los huesos tubulares largos refleja una osificación endocondral. Con la formación de hueso intramembranoso, las células mesenquimatosas se diferencian directamente en osteoblastos, que sintetizan la matriz osteoide de colágeno en la que se deposita el calcio. Por el contrario, con la osificación endocondral, el cartílago en crecimiento de las placas epifisarias está mineralizado de forma provisional, y después se produce una resorción progresiva y es sustituido por matriz osteoide, que sufre una mineralización para crear hueso (fig. 8.21A).

MORFOLOGÍA

La principal alteración en el raquitismo y la osteomalacia es un exceso de matriz ósea no mineralizada. Sin embargo, los cambios que se producen en los huesos en crecimiento de niños con raquitismo se complican por una calcificación provisio-

booksmedicos.org

Figura 8.21 Raquitismo. (A) Unión costocondral normal de un niño pequeño. Obsérvense la formación en empalizada del cartílago y la transición ordenada desde el cartílago al hueso nuevo. (B) Unión costocondral en un caso de raquitismo, en la que la formación en empalizada del cartílago está ausente. Las trabéculas más oscuras corresponden a un hueso bien formado, mientras que las más pálidas contienen osteoide no calcificado. (C) Obsérvese el abombamiento de las piernas como consecuencia de la formación de hueso con mineralización deficiente en un niño con raquitismo. *(B, por cortesía del Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)*

nal inadecuada de cartílago epifisario, que altera el crecimiento de hueso endocondral. En el raquitismo se produce la siguiente secuencia:

- Crecimiento excesivo de cartílago epifisario por calcificación provisional inadecuada y fracaso de las células cartilaginosas para madurar y desintegrarse.
- Persistencia de masas irregulares y distorsionadas de cartílago, parte de las cuales se proyectan en la cavidad medular.
- Depósito de matriz osteoide sobre restos cartilaginosos mal mineralizados.
- Alteración de la sustitución ordenada de cartílago por matriz osteoide, con dilatación y expansión lateral de la unión costocondral (fig. 8.21B).
- Crecimiento excesivo anómalo de capilares y fibroblastos en la zona desorganizada por microfracturas y tensiones en el hueso débil formado y mal mineralizado inadecuadamente.
- Deformación ósea por pérdida de la rigidez estructural de los huesos en desarrollo.

Los cambios óseos macroscópicos dependen de la gravedad del proceso raquítico, de su duración y, en concreto, de las tensiones a las que están sometidos los huesos del individuo. Durante la fase de no deambulación del primer año de vida, la cabeza y el tórax son las que aguantan la mayor tensión. Los huesos occipitales blandos pueden aplanarse, y los parietales, torcerse hacia dentro por la presión; al liberar la presión, el retroceso elástico devuelve los huesos a sus posiciones originales **(craneotabes).** Un exceso de osteoide produce **abombamiento frontal** y el aspecto cuadrado de la cabeza. La deformación del tórax se debe a un crecimiento excesivo de cartílago o tejido osteoide en la unión costocondral, que da lugar al **«rosario raquítico».** Las áreas metafisarias debilitadas del tórax están sometidas al estiramiento de los músculos respiratorios y, por tanto, se doblan hacia dentro, con lo que crean la protrusión anterior del esternón **(tórax en quilla).** El tirón interno en el borde del diafragma crea la **escotadura de Harrison,** que rodea la cavidad torácica en el borde inferior de la caja torácica. La pelvis puede deformarse. Cuando un niño que ya camina desarrolla raquitismo, es probable que las deformidades afecten a la columna, la pelvis y los huesos largos (p. ej., tibia), y causen **lordosis lumbar** y **arqueamiento de las piernas** (fig. 8.21C).

En los adultos con **osteomalacia,** la carencia de vitamina D altera la remodelación ósea normal que se produce durante la vida. La matriz osteoide recién formada por los osteoblastos está mal mineralizada, lo que produce el característico exceso de osteoide persistente de la osteomalacia. Aunque los contornos del hueso no resultan afectados, el hueso es débil y vulnerable a fracturas macroscópicas o microscópicas, que es más probable que afecten a los cuerpos vertebrales y a los cuellos femorales. Microscópicamente, el osteoide no mineralizado puede visualizarse como una capa gruesa de matriz (que se tiñe de rosa en preparados de hematoxilina-eosina) dispuesta sobre las trabéculas más basófilas, normalmente mineralizadas.

Efectos no esqueléticos de la vitamina D. Como se comentó antes, el receptor de la vitamina D se encuentra en diversas células y tejidos que no participan en la homeostasis del calcio y el fósforo. Además, los macrófagos, queratinocitos y tejidos como la mama, la próstata y el colon pueden elaborar la 1,25-dihidroxivitamina D. Parece que la activación patógena de los receptores de tipo *Toll* en los macrófagos aumenta la expresión del receptor de vitamina D y la síntesis local de 1-25-dihidroxivitamina D. Esto provoca una activación de la expresión de los genes dependientes de la vitamina D en los macrófagos y otras células inmunitarias vecinas. Todavía se tiene que determinar el efecto neto de estos cambios sobre la respuesta inmunitaria. Parece que, en algunos pacientes tuberculosos, los suplementos de vitamina D pueden aumentar el recuento de linfocitos y fomentar la eliminación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

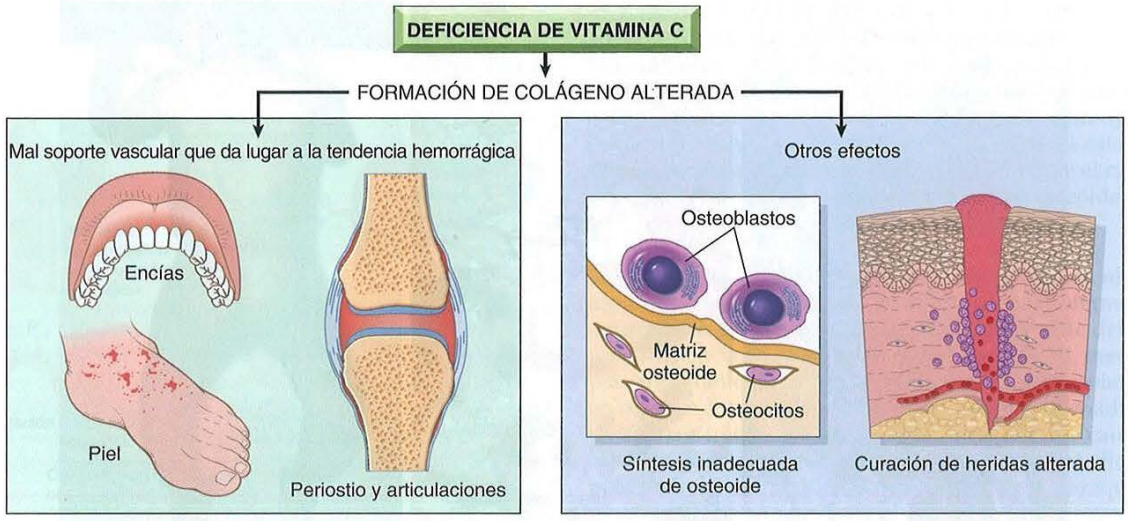


Figura 8.22 Principales consecuencias de la formación de colágeno alterada por deficiencia de vitamina C.

Mycobacterium tuberculosis. Se ha descrito también que una baja concentración de 1,25-dihidroxivitamina D (< 20 ng/ml) se asocia a un aumento del 30-50% de la incidencia de cáncer de colon, próstata y mama, aunque no se ha establecido con certeza que los suplementos de vitamina D puedan reducir el riesgo de cáncer.

Toxicidad. La exposición prolongada a la luz solar puede causar quemaduras, pero no produce un exceso de vitamina D, pero megadosis de vitamina administrada por vía oral pueden producir hipervitaminosis. En los niños, la hipervitaminosis D puede adoptar la forma de calcificaciones metastásicas de tejidos blandos como el riñón; en los adultos, causa dolor óseo e hipercalcemia. De pasada, cabe señalar que el potencial tóxico de esta vitamina es tan grande que en dosis lo bastante grandes es un potente raticida.

Vitamina C (ácido ascórbico)

La carencia de vitamina C hidrosoluble conduce al desarrollo de escorbuto, caracterizado principalmente por enfermedad ósea en niños en crecimiento, y hemorragias y defectos de la cicatrización en niños y adultos. A los marineros de la British Royal Navy se les apodó «limeros» porque, a finales del siglo XVIII, la Navy empezó a proporcionar zumo de lima y limón a los marineros para prevenir el escorbuto durante su larga estancia en el mar. No fue hasta 1932 que se identificó y sintetizó el ácido ascórbico. A diferencia de la vitamina D, el ácido ascórbico no se sintetiza endógenamente en el ser humano y, por tanto, depende totalmente de la dieta. Se encuentra en la leche y en algunos productos animales (hígado, pescado) y es abundante en varias frutas y verduras. Todas las dietas, excepto las más restringidas, aportan cantidades adecuadas de vitamina C.

Función. **El ácido ascórbico actúa en varias vías biosintéticas por la aceleración de las reacciones de hidroxilación y amidación.** La función más claramente establecida de la vitamina C es la activación de prolil y lisilo hidroxilasas a partir de precursores inactivos, para la hidroxilación del procolágeno. El procolágeno mal hidroxilado adquiere una configuración helicoidal estable y no puede entrecruzarse adecuadamente, de forma que es mal secretado por los fibroblastos. Las moléculas que se secretan carecen de fuerza de tensión, y son más solubles y vulnerables a la degradación enzimática. El colágeno, normalmente con el mayor contenido de hidroxiprolina, es el más afectado, especialmente en los vasos sanguíneos, lo que explica la predisposición a la hemorragia de los pacientes con escorbuto. Además, parece que una deficiencia de vitamina C produce la supresión de la velocidad de síntesis de polipéptidos de colágeno, independientemente de un efecto en la hidroxilación de la prolina. La vitamina C también tiene *propiedades antioxidantes*, como son la capacidad de eliminar los radiales libres directamente y participar en reacciones metabólicas que regeneran la forma antioxidante de la vitamina E.

Estados de deficiencia. En la figura 8.22 se muestran las consecuencias de la deficiencia de vitamina C. Afortunadamente, el raquitismo ha dejado de ser un problema global debido a la abundancia de ácido ascórbico de muchos alimentos. En ocasiones se encuentra en poblaciones ricas como una deficiencia secundaria, sobre todo en ancianos, personas que viven solas y alcohólicos crónicos –grupos de población que a menudo presentan unos patrones de alimentación erráticos e inadecuados–. Ocasionalmente se observa escorbuto en pacientes sometidos a diálisis peritoneal, hemodiálisis y en consumidores de alimentos de moda.

Toxicidad. El concepto popular de que las megadosis de vitamina C protegen frente al resfriado común o al menos disipan los síntomas no se ha confirmado en estudios clínicos controlados. Este ligero alivio probablemente sea el resultado de una acción antihistamínica leve del ácido ascórbico. El gran exceso de vitamina C es excretado rápidamente por la orina, pero puede causar uricosuria y un aumento de la absorción de hierro, con la potencial sobrecarga de hierro.

En las tablas 8.9 y 8.10 se enumeran y caracterizan brevemente otras vitaminas y algunos minerales esenciales. El ácido fólico y la vitamina B_{12} se describen en el capítulo 12.

booksmedicos.org

Tabla 8.9 Vitaminas: principales funciones y síndromes de deficiencias

Vitamina	Funciones	Síndromes de deficiencias
Liposolubles		
Vitamina A	Un componente de los pigmentos visuales Mantenimiento de epitelios especializados Mantenimiento de resistencia a la infección	Ceguera nocturna, xeroftalmía, ceguera Metaplasia escamosa Vulnerabilidad a las infecciones, sobre todo al sarampión
Vitamina D	Facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo, así como la mineralización del hueso	Raquitismo en los niños Osteomalacia en los adultos
Vitamina E	Antioxidante principal; elimina radicales libres	Degeneración espinocerebelosa
Vitamina K	Actúa como cofactor en la carboxilación hepática de procoagulantes: factores II (protrombina), VII, IX y X, y proteínas C y S	Diátesis hemorrágica
Hidrosolubles		
Vitamina B_1 (tiamina)	Como pirofosfato, es coenzima en las reacciones de descarboxilación	Beriberi seco y húmedo, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff
Vitamina B_2 (riboflavina)	Es convertida a las coenzimas mononucleótido de flavina y dinucleótido de flavina-adenina (cofactores de numerosas enzimas en el metabolismo intermedio)	Queilosis, estomatitis, glositis, dermatitis, vascularización corneal
Niacina	Se incorpora en el dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD) y NAD-fosfato, que participa en diversas reacciones de oxidación-reducción (redox)	Pelagra; las «tres D»: demencia, dermatitis, diarrea
Vitamina B_6 (piridoxina)	Sus derivados actúan como coenzimas en numerosas reacciones del metabolismo intermedio	Queilosis, glositis, dermatitis, neuropatía periférica
Vitamina B_{12}*	Requerida para el metabolismo normal del folato y la síntesis del ADNMantenimiento de la mielinización de los cordones medulares	Enfermedad sistémica combinada (anemia megaloblástica y degeneración de los cordones medulares)
Vitamina C	Actúa en numerosas reacciones de redox y en la hidroxilación del colágeno	Escorbuto
Folato*	Esencial para la transferencia y uso de unidades de un carbono en la síntesis del ADN	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural
Ácido pantoténico	Incorporado en la coenzima A	No se ha identificado ningún síndrome no experimental
Biotina	Cofactor en las reacciones de carboxilación	No existe un síndrome clínico definido

*Véase también el capítulo 12.

Tabla 8.10 Algunos oligoelementos y sus síndromes de deficiencias

Elemento	Función	Base de la deficiencia	Manifestaciones clínicas
Cinc	Componente de enzimas, sobre todo oxidasas	Aporte complementario inadecuado en las dietas artificiales Interferencia en la absorción por otros constituyentes de la dieta Trastorno metabólico congénito	Exantema alrededor de ojos, boca, nariz y ano *(acrodermatitis enteropática)* Anorexia y diarrea Retraso del crecimiento en niños Función mental deprimida Retraso de la cicatrización de las heridas y de la respuesta inmunológica Trastorno de la visión nocturna Infertilidad
Hierro	Componente esencial de la hemoglobina, así como de diversas metaloenzimas que contienen hierro	Dieta inadecuada Hemorragia crónica	Anemia hipocrómica microcítica
Yodo	Componente de la hormona tiroidea	Suministro inadecuado de alimentos y agua	Bocio e hipotiroidismo
Cobre	Componente de la citocromo c oxidasa, dopamina β-hidroxilasa, tirosinasa y lisilo oxidasa (que participa en el entrecruzamiento del colágeno)	Aporte complementario inadecuado en dietas artificiales Interferencia en la absorción	Debilidad muscular Trastornos neurológicos Entrecruzamiento anómalo del colágeno
Flúor	Sustituye al calcio durante la remineralización de los dientes, generando fluorapatita, que resiste mejor al ácido	Cantidades inadecuadas en tierra y agua Aporte complementario inadecuado	Caries dental
Selenio	Componente de la GSH peroxidasa Antioxidante con la vitamina E	Cantidades inadecuadas en tierra y agua	Miopatía Miocardiopatía (enfermedad de Keshan)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

RESUMEN

ENFERMEDADES NUTRICIONALES

- En los países pobres, la DAG primaria es una causa frecuente de mortalidad infantil. Los dos principales síndromes de DAG son el marasmo y el *kwashiorkor*. La DAG secundaria se observa en los pacientes con enfermedades crónicas y cáncer avanzado (caquexia).
- El *kwashiorkor* se caracteriza por hipoalbuminemia, edema generalizado, hígado graso, alteraciones cutáneas y trastornos de la inmunidad. Está causado por dietas bajas en proteínas pero de contenido calórico normal.
- El marasmo se caracteriza por emaciación secundaria a pérdida de masa muscular y grasa, con conservación relativa de la albúmina sérica. Está causado por dietas con una significativa deficiencia de calorías –tanto proteicas como no proteicas–.
- La anorexia nerviosa es un estado de inanición autoprovocado; se caracteriza por amenorrea y por las múltiples consecuencias de unas concentraciones bajas de hormona tiroidea. La bulimia es un trastorno en el que se alternan atracones de comida y vómitos provocados.
- Las vitaminas A y D son liposolubles y cuentan un amplio margen de actividades. La vitamina A y las del grupo de la vitamina B son hidrosolubles (en la tabla 8.9 se ofrece una lista de las funciones y síndromes de deficiencias de las vitaminas).

Obesidad

El exceso de grasa (obesidad) y peso corporal se asocian a un aumento de la incidencia de varias de las enfermedades humanas más importantes, como la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión o el cáncer. Se trata de un problema de salud de primer orden en los países desarrollados y un problema emergente en los países en vías de desarrollo, como la India. En EE. UU., la obesidad ha alcanzado proporciones de epidemia. La prevalencia de la obesidad ha aumentado del 13 al 34% entre 1960 y 2008, y en 2015 el 68,6% de los norteamericanos de entre 20 y 75 años de edad tenían sobrepeso, así como el 17% de los niños. En todo el mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó que en el año 2015 habría 700 millones de adultos obesos. Las causas de esta epidemia son complejas, pero, indudablemente, están relacionadas con los cambios sociales que se introducen en la dieta y en los niveles de actividad física. **La obesidad se define como un estado de aumento del peso corporal debido a la acumulación de tejido adiposo, que es de una magnitud suficiente como para producir acontecimientos adversos en la salud.** ¿Cómo se mide la acumulación de grasa? Se han diseñado algunos métodos de alta tecnología, pero, para fines prácticos, se utiliza habitualmente el índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula como peso en kg/(talla en metros)^2 o kg/m^2.

El IMC se correlaciona estrechamente con la grasa corporal. Los IMC situados en el intervalo entre 18,5 y 25 kg/m^2 se consideran normales, mientras que los que se encuentran entre 25 y 30 kg/m^2 identifican el sobrepeso, y los mayores de 30 kg/m^2, a las personas obesas. En general, se acepta que un IMC mayor de 30 kg/m^2 confiere un riesgo para la salud. Para simplificar, en la exposición que sigue se aplicará el término obesidad al sobrepeso y a la obesidad verdadera.

Los efectos adversos de la obesidad están relacionados no solo con el peso corporal total sino también con la distribución de la grasa almacenada. La *obesidad central, o visceral,* en la que la grasa se acumula en el tronco y en la cavidad abdominal (en el mesenterio y las vísceras circundantes), se asocia a un riesgo muy superior de varias enfermedades que el exceso de grasa siguiendo una distribución difusa en el tejido subcutáneo.

La etiología de la obesidad es compleja y no se conoce con detalle, aunque sabemos que participan factores genéticos, ambientales y psicológicos. En pocas palabras, *la obesidad es un trastorno del balance energético.* Los dos lados de la ecuación de la energía, ingesta y gasto, están delicadamente regulados por mecanismos nerviosos y hormonales, de manera que el peso corporal se mantiene dentro de un estrecho margen durante muchos años. Aparentemente, este delicado equilibrio está controlado por un punto de control interno, o «lipostato», que detecta la cantidad de reservas energéticas (tejido adiposo) y regula, en consecuencia, la ingesta de alimentos y el gasto energético. Se han identificado los «genes de la obesidad». Como cabría esperar, codifican los componentes moleculares del sistema fisiológico que regula el balance energético. Uno de los participantes principales en la homeostasis energética es el gen *LEP,* con su producto, la *leptina.* Este miembro único de la familia de las citocinas que es secretado por los adipocitos regula ambos lados de la ecuación energética –la ingesta de alimentos y el gasto energético–. Como veremos a continuación, *el efecto neto de la leptina consiste en una reducción de la ingestión de alimentos y en una mejora del gasto energético.*

De manera simplificada, podría expresarse que los mecanismos neurohumorales que regulan el balance energético y el peso corporal se pueden dividir en tres componentes (fig. 8.23):

- El *sistema periférico o aferente* genera señales desde varios lugares. Sus componentes principales son la leptina y la adiponectina, producidas por los adipocitos, la insulina, desde el páncreas, la grelina, desde el estómago, y el péptido YY, desde el íleon y el colon. La leptina, descrita detalladamente más adelante, reduce la ingesta de alimentos. La secreción de grelina estimula el apetito y puede actuar como señal «iniciadora de la comida». El péptido YY, liberado posprandialmente por las células endocrinas del íleon y del colon, es una señal de saciedad.
- El *núcleo arciforme del hipotálamo,* que procesa e integra las señales periféricas y genera señales nuevas que son transmitidas por: 1) las neuronas POMC (proopiomelanocortina) y CART (transcrito regulado por cocaína y anfetaminas), y 2) neuronas NPY (neuropéptido Y) y AgRP (péptido relacionado con el agutí).
- El *sistema eferente,* que consiste en neuronas hipotalámicas reguladas por el núcleo arciforme, se organiza en dos vías, anabólica y catabólica, que controlan la ingesta de alimento y el consumo de energía, respectivamente.
- Las neuronas POMC/CART activan las neuronas eferentes que potencian el gasto energético y la pérdida de peso mediante la producción de moléculas, como la hormona estimuladora de los melanocitos α (MSH), que reduce la ingesta (efecto anorexígeno). La MSH transmite señales principalmente a través del receptor de melanocortina (MC4R). Por el contrario, las neuronas NPY/AgRP activan las neuronas eferentes que fomentan la ingesta de alimento (efecto orexígeno) y el aumento del peso. Las señales transmitidas por las neuronas eferentes también se comunican con centros del prosencéfalo y del mesencéfalo que controlan el sistema nervioso autónomo.

A continuación, se comentan los dos componentes más importantes del sistema aferente que regulan el apetito y la

booksmedicos.org

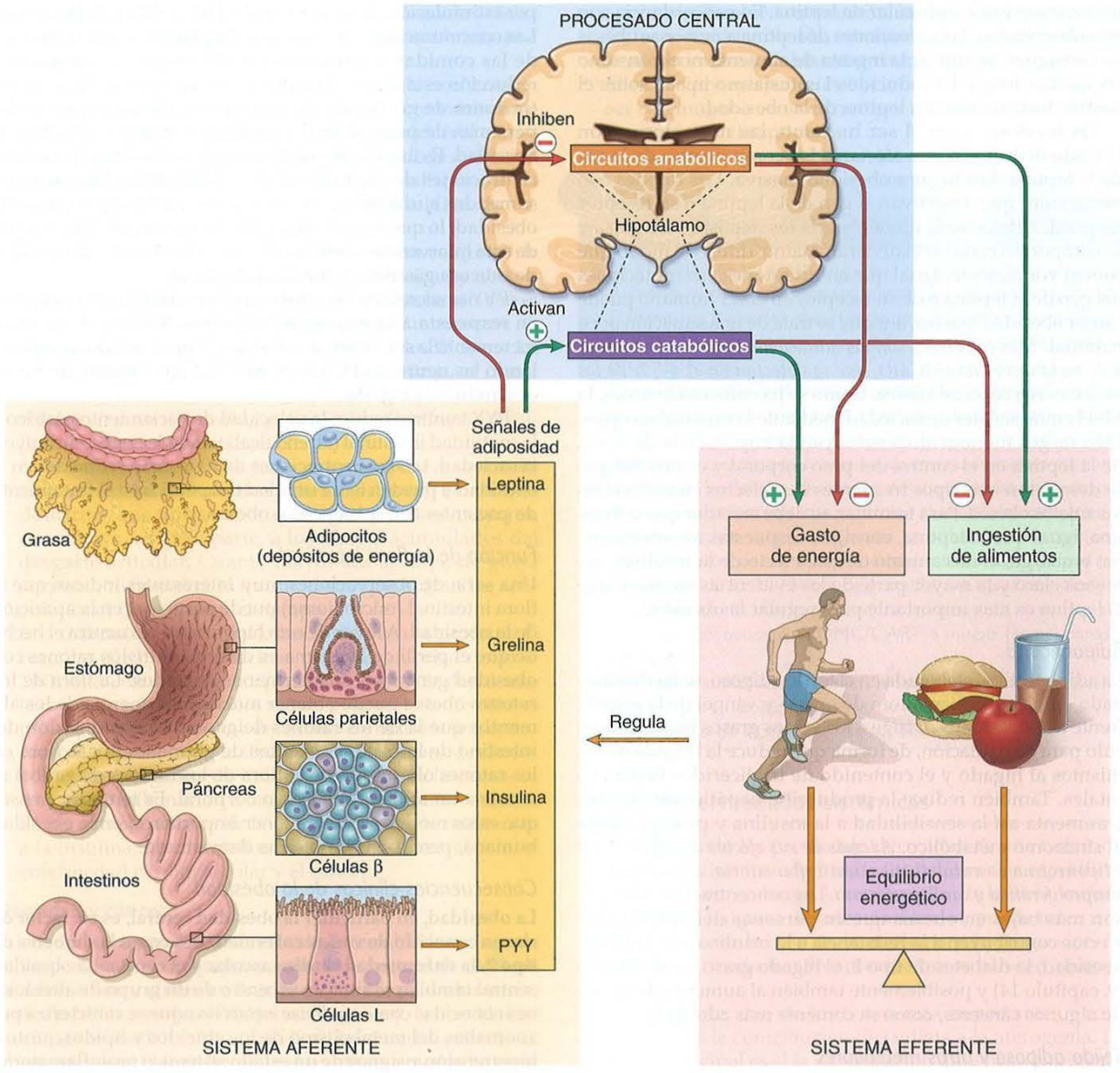


Figura 8.23 Circuito regulador del equilibrio energético. Cuando se almacena una cantidad suficiente de energía en el tejido adiposo y el individuo está bien alimentado, se suministran señales aferentes de obesidad (insulina, leptina, grelina, péptido YY) a las unidades de procesado de las neuronas centrales en el hipotálamo. En esta zona, las señales de obesidad inhiben los circuitos anabólicos y activan los circuitos catabólicos. A continuación, los brazos efectores de estos circuitos centrales influyen sobre el equilibrio energético al inhibir la ingestión de alimentos y favorecer el gasto de energía. A su vez, ello reduce el depósito de energía y «disminuyen» las señales que estimulan la obesidad. Por otro lado, cuando el depósito de energía está bajo, los circuitos anabólicos disponibles se encargan (a expensas de los catabólicos) de generar depósitos de energía en forma de tejido adiposo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

saciedad: la leptina y las hormonas intestinales, y la adiponectina que regula el consumo de grasas.

Leptina

La leptina se secreta por los adipocitos y su liberación se regula según la idoneidad de los depósitos de grasa. El IMC y los depósitos de grasa corporal se relacionan de forma directa con la secreción de leptina. Cuando el tejido adiposo es abundante se estimula la secreción de leptina y la hormona atraviesa la barrera hematoencefálica y se desplaza hasta el hipotálamo, donde *reduce la ingesta de alimentos al estimular las neuronas POMC/CART e inhibir las neuronas NPY/AgRP.* Cuando los depósitos de grasa corporal son inadecuados, se produce la secuencia contraria y disminuye la secreción de leptina, con lo que aumenta la ingesta de alimentos. En las personas que mantienen un peso estable, las actividades de ambas vías se encuentran en equilibrio. Además, la leptina aumenta el gasto energético al estimular la actividad física, el consumo de energía y la *termogenia,* que pueden ser los efectos catabólicos más importantes mediados por la leptina a través del hipotálamo. Aunque es fácil demostrar los efectos de la leptina sobre la ingesta de alimentos y el gasto de energía en ratones y personas no obesos, la respuesta anorexígena de la leptina se amortigua en la obesidad a pesar de que existan concentraciones circulantes altas. Esta resistencia a la leptina en ratones obesos se puede evitar mediante

booksmedicos.org

la inyección intraventricular de leptina. En concordancia con esta observación, las inyecciones de leptina a personas obesas no consiguen modificar la ingesta de alimento ni el consumo energético, lo que ha reducido el entusiasmo inicial sobre el posible tratamiento con leptina de la obesidad.

En roedores y en el ser humano, las mutaciones con pérdida de función que afectan a los componentes de la vía de la leptina dan lugar a obesidad masiva. Los ratones con mutaciones que desactivan el gen de la leptina o su receptor no pueden detectar la idoneidad de los depósitos de grasa y se comportan como si estuvieran malnutridos, de modo que comen vorazmente. Igual que en los ratones, las mutaciones del gen de la leptina o de su receptor en el ser humano puede causar obesidad masiva, aunque se trata de una situación poco habitual. *Más frecuentes son las mutaciones del gen del receptor 4 de melanocortina (MC4R), que se detectan en el 4-5% de los pacientes con obesidad masiva.* Como se ha comentado antes, la MSH emite señales de saciedad mediante la unión al receptor. Esos rasgos monogénicos subrayan la importancia de la vía de la leptina en el control del peso corporal y es posible que se descubran más tipos frecuentes de defectos en esta vía en los sujetos obesos. Para terminar, se debe recordar que la insulina, igual que la leptina, consigue respuestas anorexígenas. Sin embargo, el mecanismo de este efecto de la insulina está menos claro y la mayor parte de las evidencias sugieren que la leptina es más importante para regular la obesidad.

Adiponectina

La adiponectina, elaborada en el tejido adiposo, se ha denominado «molécula quemadora de grasa» y «ángel de la guarda frente a la obesidad». Dirige a los ácidos grasos hacia el músculo para su oxidación, de forma que reduce la llegada de los mismos al hígado y el contenido de triglicéridos hepáticos totales. También reduce la producción hepática de glucosa y aumenta así la sensibilidad a la insulina y protege frente al síndrome metabólico. *Además de sus efectos metabólicos, la adiponectina es antidiabética, antiinflamatoria, antiaterógena, antiproliferativa y cardioprotectora.* Las concentraciones séricas son más bajas en obesos que en personas delgadas. Estos efectos contribuyen a la resistencia a la insulina asociada a la obesidad, la diabetes de tipo 2, el hígado graso no alcohólico (v. capítulo 14) y posiblemente también al aumento de riesgo de algunos cánceres, como se comenta más adelante.

Tejido adiposo y otros mediadores

Además de la leptina y la adiponectina, el tejido adiposo produce otros mediadores, como citocinas, quimiocinas y hormonas esteroideas, que hacen que el tejido adiposo funcione como un puente entre el metabolismo lipídico, la nutrición y las respuestas inflamatorias. El número total de adipocitos se establece en la adolescencia y es mayor en personas que han sido obesas en la infancia, otro motivo más de preocupación respecto a la obesidad infantil. Aunque en la edad adulta cada año se renueva aproximadamente el 10% de los adipocitos, el número final se mantiene constante, con independencia de la masa corporal del sujeto. El fracaso de las dietas se debe, en parte, a que la pérdida de grasa de los adipocitos provoca el descenso de las concentraciones de leptina, lo que estimula el apetito y disminuye el gasto energético.

Hormonas intestinales

Las hormonas intestinales son iniciadoras y terminadoras de la alimentación volitiva que actúan con rapidez. Ejemplos prototípicos son la grelina y el péptido YY (PYY). La *grelina* se elabora en el estómago y el núcleo arciforme del hipotálamo. Aumenta la ingesta de alimento, posiblemente por estimulación de las neuronas NPY/AgRP del hipotálamo. Las concentraciones de grelina normalmente aumentan antes de las comidas y disminuyen 1-2 h después, aunque esta reducción está atenuada en las personas obesas. Las concentraciones de grelina de los obesos son más bajas que en las personas de peso normal y aumentan cuando se reduce la obesidad. Es interesante observar que el aumento de las concentraciones de grelina está muy reducido en los pacientes sometidos a una cirugía de derivación gástrica para tratar la obesidad, lo que sugiere que parte de los efectos beneficiosos de esta intervención derivan de una reducción de la superficie de mucosa gástrica expuesta al alimento.

PYY se secreta en las células endocrinas del íleon y el colon en respuesta a la ingesta de alimento. Reduce el apetito e incrementa la sensación de saciedad. Parece que actúa estimulando las neuronas POMC/CART del hipotálamo, de forma que reduce la ingesta.

PYY también reduce la velocidad de vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal («freno ileal»), todo lo cual contribuye a la saciedad. Las concentraciones de PYY están reducidas en la obesidad y pueden tener utilidad terapéutica en el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesos.

Función de la flora intestinal

Una serie de observaciones muy interesantes indican que la flora intestinal (microbioma) puede participar en la aparición de la obesidad. A favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que el perfil de la misma es distinto entre los ratones con obesidad genética y sus hermanos delgados. La flora de los ratones obesos puede obtener mucha más energía de los alimentos que la de los ratones delgados. La colonización del intestino de los ratones exentos de gérmenes por la flora de los ratones obesos (no de la flora de los ratones delgados) se asocia a un aumento del peso corporal. Es tentador pensar que estos modelos pueden tener importancia en la obesidad humana, pero todavía no se ha demostrado.

Consecuencias clínicas de la obesidad

La obesidad, en particular la obesidad central, es un factor de riesgo conocido de varias enfermedades como la diabetes de tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el cáncer. La obesidad central también se sitúa en el centro de un grupo de alteraciones conocidas como *síndrome metabólico,* que se caracteriza por anomalías del metabolismo de los glúcidos y lípidos, junto a hipertensión y signos de un estado sistémico proinflamatorio. Esto parece debido a la respuesta del inflamasoma frente a los ácidos grasos libres y el exceso de concentración de lípidos en las células y tejidos. El inflamasoma estimula la secreción de IL-1, que induce resistencia a la insulina. Es importante mencionar las siguientes asociaciones:

- *La obesidad se relaciona con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia,* características importantes de la diabetes de tipo 2 (v. capítulo 20). A su vez, el exceso de insulina puede participar en la retención de sodio, la expansión del volumen sanguíneo, la producción excesiva de noradrenalina y la proliferación del músculo liso, todas ellas características distintivas de la hipertensión. Sea cual sea el mecanismo, el riesgo de desarrollar hipertensión entre las personas previamente normotensas aumenta proporcionalmente con el peso.
- *Las personas obesas tienen normalmente hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol ligado a HDL,* factores que aumentan el riesgo de presentar arteriopatía coronaria. La asociación entre obesidad y enfermedad cardíaca no es directa, y la existencia de un vínculo entre ambas guarda una relación mayor con la diabetes y la hipertensión asociadas que con el peso en sí mismo.

booksmedicos.org

- La *enfermedad de hígado graso no alcohólico* se suele asociar a obesidad y a diabetes de tipo 2. Puede evolucionar a fibrosis y cirrosis (v. capítulo 16).
- La *colelitiasis (litiasis biliar)* es seis veces más frecuente en pacientes obesos que en sujetos delgados. El mecanismo se centra, principalmente, en el aumento del colesterol corporal total, del metabolismo del colesterol y de la excreción de colesterol en la bilis, que, a su vez, predispone a las personas afectadas a la formación de litiasis biliar rica en colesterol (v. capítulo 16).
- El *síndrome de hipoventilación* comprende un conjunto de anomalías respiratorias presentes en personas muy obesas. Se ha denominado *síndrome de Pickwick*, en relación con el joven obeso que se quedaba dormido continuamente en la obra *Los papeles del club Pickwick*, de Charles Dickens. La hipersomnolencia, tanto nocturna como diurna, es característica y a menudo se asocia a pausas de apnea durante el sueño (apnea del sueño), policitemia y, finalmente, insuficiencia cardíaca derecha.
- *La obesidad marcada es un factor que predispone al desarrollo de la enfermedad articular degenerativa* (artrosis). Esta forma de artritis, que típicamente aparece en personas mayores, se atribuye, en gran parte, a los efectos acumulados del desgaste articular. Cuanto mayor sea la carga de grasa corporal, mayor será el traumatismo que sufran las articulaciones con el paso del tiempo.
- Los marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva (CRP) y las citocinas proinflamatorias como el TNF, están elevados en las personas obesas. Se desconoce la causa de tal inflamación; se han propuesto tanto efectos proinflamatorios directos del exceso de lípidos circulantes como un aumento de la liberación de citocinas desde los adipocitos cargados de lípidos. Sea cual sea la causa, se cree que la inflamación crónica puede contribuir a muchas de las complicaciones de la obesidad, como la resistencia a la insulina, las anomalías metabólicas, la trombosis, la enfermedad cardiovascular y el cáncer.

Obesidad y cáncer

Existe un aumento de incidencia de determinados cánceres en las personas con sobrepeso, como los cánceres de esófago, tiroides, colon y riñón, en hombres, y esófago, endometrio, vesícula biliar y riñón en mujeres. En general, la obesidad se asocia aproximadamente a un 20% de las muertes por cáncer en mujeres y un 14% en hombres. Los mecanismos subyacentes se desconocen, pero posiblemente sean múltiples.

- *Aumento de las concentraciones de insulina.* La resistencia a la insulina produce una hiperinsulinemia, que determina múltiples efectos que contribuyen de forma directa o indirecta al cáncer. Por ejemplo, la hiperinsulinemia aumenta las concentraciones del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1), que es un mitógeno. El receptor de IGF-1 (IGFR-1) está muy expresado en los cánceres humanos y activa las vías de RAS y PI3K/AKT, que fomentan el crecimiento de las células normales y neoplásicas (v. capítulo 6).
- La obesidad afecta a las *hormonas esteroideas* que regulan el crecimiento y la diferenciación celular en el útero, la mama y otros tejidos. En concreto, la obesidad estimula la síntesis de estrógenos a partir de los precursores de andrógenos, incrementa la síntesis de andrógenos en los ovarios y las suprarrenales y fomenta la disponibilidad de estrógenos en los obesos porque inhibe la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).
- Como se comentó antes, la secreción de *adiponectina* en el tejido adiposo está reducida en individuos obesos. La adiponectina suprime la proliferación celular y estimula la apoptosis. También contrarresta las acciones de p53 y p21. En los individuos obesos, estas acciones antineoplásicas de la adiponectina pueden estar comprometidas.
- El *estado proinflamatorio* asociado a la obesidad puede ser carcinógeno en sí mismo por los mecanismos que se comentan en el capítulo 6.

RESUMEN

OBESIDAD

- La obesidad es un trastorno de la regulación de la energía. Aumenta el riesgo de diversos trastornos significativos, como resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipertensión e hipertrigliceridemia (todos ellos asociados a la aparición de cardiopatía isquémica).
- La regulación del equilibrio energético es muy compleja. Tiene tres componentes principales: 1) señales aferentes proporcionadas, principalmente, por la insulina, la leptina, la grelina y el péptido YY; 2) el sistema hipotalámico central de melanocortina, que integra las señales aferentes y desencadena las eferentes, y 3) las señales eferentes que controlan el equilibrio energético.
- La leptina tiene un papel esencial en el balance energético. Su producción desde el tejido adiposo está regulada por la abundancia de los depósitos de grasa. Se une a sus receptores en el hipotálamo, con lo que reduce la ingesta de alimentos al estimular las neuronas POMC/CART e inhibir las neuronas NPY/AgRP.
- Además de la diabetes y la enfermedad cardiovascular, la obesidad también se asocia al aumento de riesgo de ciertos cánceres, hígado graso no alcohólico y litiasis biliar.

Dieta y enfermedades sistémicas

Se han abordado los problemas derivados de una nutrición excesiva o deficiente, además de las deficiencias específicas de nutrientes; sin embargo, la composición de la dieta, incluso en ausencia de alguno de estos problemas, puede tener una importante contribución en la etiología y la progresión de diversas enfermedades. A continuación, se ofrecen algunos ejemplos.

Actualmente, uno de los temas más importantes y controvertidos es la contribución de la dieta a la aterogenia. La cuestión principal es si la modificación dietética –en concreto, la reducción del consumo de colesterol y grasas animales saturadas (p. ej., huevos, mantequilla, carne de ternera)– puede reducir las concentraciones séricas de colesterol y prevenir o retrasar el desarrollo de ateroesclerosis (sobre todo, cardiopatía coronaria) en las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Esto se denomina «prevención primaria». Conocemos algunas, pero no todas las respuestas. El adulto medio de EE. UU. consume una gran cantidad de grasa y colesterol al día, con un índice de ácidos grasos saturados/ácidos grasos poliinsaturados de alrededor de 3:1. La disminución del nivel de grasas saturadas al nivel de las poliinsaturadas reduce un 10-15% el colesterol sérico en unas semanas. Los aceites vegetales (p. ej., de maíz y alazor) y el de pescado contienen ácidos grasos poliinsaturados y son buenas fuentes de lípidos hipocolesterolémicos. Los ácidos grasos del aceite de pescado que pertenecen a la familia ω-3, o *n*-3, tienen más enlaces dobles que los ácidos grasos ω-6, o *n*-6, hallados en los aceites vegetales. Una consecuencia de esta idea es que los suplementos de aceite de pescado en la dieta pueden proteger frente a la ateroesclerosis. Un estudio sobre hombres holandeses cuya dieta habitual contenía 30 g

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de pescado demostró una frecuencia notablemente menor de muerte por enfermedad arterial coronaria en comparación con los sujetos de control. Sin embargo, otros estudios han demostrado que los suplementos de ácidos grasos ω-3 no reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que sugiere que algunos componentes todavía desconocidos del pescado pueden ser los auténticos responsables de esta cardioprotección.

Existen otros ejemplos del efecto de la dieta sobre la enfermedad:

- La restricción dietética de sodio reduce la hipertensión.
- Algunos investigadores creen que la fibra dietética, que aumenta la masa fecal, tiene un efecto preventivo frente a la diverticulosis del colon.
- Se ha demostrado claramente que la restricción calórica prolonga la vida en animales experimentales, incluyendo monos. No está clara la base de esta llamativa observación (v. capítulo 2).
- Incluso se ha promocionado el consumo de ajo para proteger frente a la cardiopatía (y también, por desgracia, frente a los besos –y frente al diablo–), aunque la investigación aún no ha demostrado claramente este efecto.

Dieta y cáncer

Con respecto a la carcinogenia, preocupan tres aspectos de la dieta: 1) el contenido de carcinógenos exógenos; 2) la síntesis endógena de carcinógenos a partir de los componentes dietéticos, y 3) la falta de factores protectores.

- Un ejemplo de carcinógeno exógeno es la *aflatoxina*, que en partes de Asia y África constituye un factor importante en la aparición de carcinoma hepatocelular. La exposición a aflatoxina causa una mutación específica (codón 249) en el gen *TP53* de las células tumorales. En los estudios epidemiológicos, la presencia de la mutación se usa como «señal molecular» de exposición a aflatoxina.
- La preocupación sobre la síntesis *endógena* de los carcinógenos o los promotores a partir de componentes de la dieta está relacionada, principalmente, con los carcinomas gástricos. Al haberse demostrado claramente que en animales inducen la aparición de cáncer gástrico, las *nitrosaminas y* las *nitrosamidas* han sido implicadas en la generación de estos tumores en el ser humano. En el organismo, estos compuestos se forman a partir de nitritos y aminas o amidas derivadas de proteínas digeridas. Las fuentes de nitritos son el nitrito sódico añadido a los alimentos como conservante y los nitratos presentes en las verduras comunes (que son reducidos en el intestino por la flora intestinal). Por tanto, la producción endógena de agentes carcinógenos a partir de componentes de la dieta podría ser factible, lo que tendría un efecto sobre el estómago.
- *Combinada con un bajo consumo de fibra, la ingestión elevada de grasa animal se ha implicado como causa del cáncer de colon.* La explicación más convincente de esta asociación es la siguiente: el consumo elevado de grasa aumenta las concentraciones de ácidos biliares en el intestino, lo que, a su vez, modifica la flora intestinal y favorece el crecimiento de bacterias microaerófilas. Los ácidos biliares o los metabolitos producidos por estas bacterias podrían servir como carcinógenos o promotores. Así, el efecto protector de una dieta rica en fibras podría estar relacionado con: 1) el incremento del volumen de las heces y la disminución del tiempo de tránsito por el intestino, lo que reduciría la exposición de la mucosa frente a posibles agresores, y 2) la capacidad de ciertas fibras para fijar los carcinógenos y proteger, de este modo, la mucosa. Sin embargo, los intentos realizados para demostrar estas teorías mediante estudios clínicos y experimentales han conseguido resultados contradictorios.
- Se ha supuesto que las vitaminas C y E, los β-carotenos y el selenio tienen efectos anticarcinógenos debido a sus propiedades antioxidantes. No obstante, hasta la fecha no existen evidencias convincentes de que estos antioxidantes actúen como agentes quimiopreventivos. Como ya se ha mencionado, el ácido retinoico favorece la diferenciación epitelial y, al parecer, revierte la metaplasia escamosa.

Por tanto, a pesar de las muchas tendencias tentadoras y las proclamas de «gurús de la dieta», hasta ahora no existe ninguna prueba definitiva de que la dieta, en general, pueda causar o proteger frente al cáncer. No obstante, persiste la preocupación de que los carcinógenos acechen en cosas tan placenteras como un jugoso bistec y un rico helado.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bellinger DC: Lead, *Pediatrics* 113:1016, 2004. *[Excelente revisión sobre el tema.]*

Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al: Smokeless tobacco and cancer, *Lancet Oncol* 9:667, 2009. *[Revisión de los riesgos de cáncer que presenta el tabaco de mascar a nivel mundial.]*

Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption, *Annu Rev Phys* 73:135, 2011. *[Actualización que analiza el alcance y las posibles consecuencias de la exposición humana a este tipo de agentes químicos.]*

Global Burden of Disease Study 2010: Lancet, epublished December 13, 2012. *[Número completo de esta revista dedicado a resumir de forma detallada los datos más recientes sobre las enfermedades a nivel global con los resultados del proyecto GBD.]*

Graham C, Mullen A, Whelan K: Obesity and gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms, *Nutr Rev* 73:376, 2016. *[Revisión de los datos que están apareciendo sobre la importancia de la flora microbiana en la obesidad.]*

Gregor MF, Hotamisligil GS: Inflammatory mechanisms in obesity, *Annu Rev Immunol* 29:445, 2011. *[Conciso análisis de las actuales perspectivas del estado proinflamatorio asociado a la obesidad.]*

Hanna-Attisha M, LaChance J, Sadler RC, et al: Elevated blood lead levels in children associated with the Flint drinking water crisis: a spatial analysis of risk and public health response, *Am J Public Health* 106:283, 2016. *[Artículo que comenta los aspectos de salud pública asociados a la contaminación por plomo del agua en Flint, Míchigan, EE. UU.]*

Hollick MF: Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 357:266, 2007. *[Amplia revisión referida a la carencia de vitamina D.]*

McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma, *N Engl J Med* 357:2348, 2007. *[Artículo que analiza los riesgos de las partículas presentes en la contaminación generada por el gasóleo en pacientes asmáticos.]*

Matthew JD, Forsythe AV, Brady Z, et al: Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *BMJ* 346:f2360, 2013. *[Artículo que demuestra que los niños sometidos a TC tienen un aumento del riesgo de cáncer del 24%, lo que aporta evidencia de que la TC incrementa el riesgo de cánceres secundarios en niños y adolescentes.]*

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease, *N Engl J Med* 349:523, 2003. *[Estudio fundamental de la Women's Health Initiative.]*

Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al: New insights into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases, *Biomed Res Int*

booksmedicos.org

2014:658913, 2014, doi: 10.1155/2014/658913. Epub July 7, 2014. *[Papel de la adiponectina en la utilización de la grasa y otros efectos sistémicos.]*

Pope CA, Ezzati M, Dockery DW: Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States, *N Engl J Med* 360:376, 2009. *[Informe en el que se correlacionan los aumentos de la esperanza de vida en las principales ciudades de EE. UU. y la disminución de la contaminación atmosférica por partículas en suspensión.]*

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States, *N Engl J Med* 356:1670, 2007. *[Informe que documenta la reducción de la incidencia del cáncer de mama que se produjo a raíz de su vinculación con la THS.]*

Rice KM, Walker EM Jr, Wu M, et al: Environmental mercury and its toxic effects, *J Prev Med Public Health* 47:74, 2014. *[Revisión sobre la toxicidad del mercurio.]*

Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives, *Annu Rev Med* 61:301, 2010. *[Análisis de las posibles interacciones entre obesidad y cáncer.]*

Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis, *Nat Rev Cancer* 7:599, 2007. *[Revisión de los efectos multifactoriales del alcohol que pueden contribuir al desarrollo de cáncer.]*

Tang X-H, Gudas LJ: Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer, *Annu Rev Pathol* 6:345, 2011. *[Revisión de la función de los retinoides en el cáncer orientada a los tumores sólidos.]*

van der Klaauw AA, Farooqi IS: The hunger genes: pathways to obesity, *Cell* 161:119, 2015. *[Revisión breve de las vías aferentes en la obesidad.]*

Wilson J, Enriori PJ: A talk between fat tissue, gut, pancreas, and brain to control body weight, *Mol Cell Endocrinol* 418:108, 2015. *[Excelente comentario sobre las distintas vías aferentes en la obesidad.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 9

Patología general de las enfermedades infecciosas

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Principios generales de la patogenia microbiana 341
Categorías de agentes infecciosos 341
Microbiota 346
Técnicas para la identificación de los agentes infecciosos 346
Enfermedades infecciosas emergentes nuevas o que reaparecen 347
Agentes de bioterrorismo 348
Transmisión y diseminación de los microbios 349
Vías de entrada de los microbios 349
Siembra y diseminación de los microbios dentro del organismo 351
Transmisión de los microbios 352
Cómo causan la enfermedad los microorganismos 352
Mecanismos de la lesión vírica 353
Mecanismos de la lesión bacteriana 353
Efectos nocivos de las respuestas inmunitarias del huésped 355
Evasión inmunitaria por los microbios 355
Espectro de respuestas inflamatorias ante la infección 357
Inflamación mononuclear y granulomatosa 357
Reacción citopático-citoproliferativa 358
Necrosis tisular 358
Inflamación crónica y cicatrización 358
Infecciones en personas con inmunodeficiencias 358

Los seres humanos podemos ser víctimas de miles de agentes infecciosos, que van desde los virus submicroscópicos a las tenias de varios metros de longitud. En este capítulo se revisan los principios generales de la patogenia de las enfermedades infecciosas y se describen los cambios histopatológicos causados por diferentes tipos de microbios. Las infecciones que afectan a órganos concretos se comentan en otros capítulos de este libro.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA PATOGENIA MICROBIANA

Las enfermedades infecciosas son un importante problema de salud en EE. UU. y en todo el mundo, a pesar de la disponibilidad de vacunas y antibióticos eficaces para muchos tipos de infecciones. La gripe y la neumonía representan de forma combinada la octava causa de muerte en EE. UU. En los países de baja renta per cápita, el acceso limitado a la asistencia, las condiciones de vida insalubres y la malnutrición contribuyen a que las enfermedades infecciosas sean una enorme carga. Las infecciones de las vías respiratorias bajas, el VIH/sida y las diarreas son las tres principales causas de muerte en los países en vías de desarrollo, y el paludismo y la tuberculosis se encuentran entre las 10 primeras. Las enfermedades infecciosas son una causa de enfermedad especialmente importante entre los niños, los ancianos, las personas con enfermedades debilitantes crónicas e inmunodeficiencias adquiridas o hereditarias (p. ej., sida) y en los enfermos tratados con inmunodepresores.

Categorías de agentes infecciosos

Los agentes infecciosos pertenecen a una amplia variedad de clases y se presentan con un diversificado espectro de tamaños, desde agregados de proteínas priónicas de menos de 20 nm a tenias de hasta 10 m de longitud (tabla 9.1).

Priones

Los priones están compuestos por formas anómalas de varias proteínas denominadas *proteínas priónicas (PrP).* Estos agentes causan encefalopatías espongiformes transmisibles, como el *kuru* (que se asocia al canibalismo), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) hereditaria o esporádica, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) (conocida por todos como la *enfermedad de las vacas locas*) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv) (probablemente transmitida al ser humano mediante el consumo de carne de ganado infectado de EEB). Normalmente, las PrP se encuentran en las neuronas. Estas enfermedades se presentan cuando la PrP sufre un cambio de conformación que confiere resistencia a las proteasas. Entonces, la PrP resistente a proteasa favorece la conversión de la PrP normal sensible a proteasas en su forma anómala, lo que explicaría la naturaleza transmisible de estas enfermedades. La ECJ se puede transmitir de persona a persona por procesos yatrógenos, mediante cirugía, trasplante de órganos o transfusiones de sangre. Estas enfermedades se describen más detalladamente en el capítulo 23.

Virus

Los virus son parásitos intracelulares obligados que dependen de la maquinaria metabólica de la célula huésped para su replicación. Están formados por un genoma de ácido nucleico rodeado por una cubierta proteica (denominada *cápside*) que, en ocasiones, se encuentra revestida por una membrana lipídica. Los virus se clasifican en función del ácido nucleico de su genoma (ácido desoxirribonucleico [ADN] o ácido ribonucleico [ARN], pero no ambos), de la forma de la cápside (icosaédrica o helicoidal), de la presencia o ausencia

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 9.1 Clases de patógenos para el ser humano

Categoría taxonómica	Tamaño	Lugar de propagación	Ejemplo	Enfermedad
Priones	< 20 nm	Intracelular	Proteínas priónicas	Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
Virus	20-400 nm	Intracelular obligado	Poliovirus	Poliomielitis
Bacterias	0,2-15 µm	Intracelular obligado	*Chlamydia trachomatis*	Tracoma, uretritis
		Extracelular	*Streptococcus pneumoniae*	Neumonía
		Intracelular facultativo	*Mycobacterium tuberculosis*	Tuberculosis
Hongos	2-200 µm	Extracelular	*Candida albicans*	Aftas
		Intracelular facultativo	*Histoplasma capsulatum*	Histoplasmosis
Protozoos	1-50 µm	Extracelular	*Trypanosoma brucei*	Enfermedad del sueño
		Intracelular facultativo	*Trypanosoma cruzi*	Enfermedad de Chagas
		Intracelular obligado	*Leishmania donovani*	Kala-azar
Helmintos	3 mm-10 m	Extracelular	*Wuchereria bancrofti*	Filariasis
		Intracelular	*Trichinella spiralis*	Triquinosis

de una cubierta lipídica, de su modo de replicación, de su tipo de célula de elección para su replicación (o *tropismo*) o del tipo de patología que causan. Algunos componentes y partículas del virus se unen dentro de las células infectadas y forman *cuerpos de inclusión* característicos, que pueden verse con el microscopio óptico y son útiles para el diagnóstico (fig. 9.1). Por ejemplo, las células infectadas por citomegalovirus (CMV) aumentan de tamaño y muestran una inclusión nuclear eosinófila grande y otras inclusiones citoplásmicas basófilas, más pequeñas, mientras que los virus del herpes forman una inclusión nuclear de gran tamaño rodeada por un halo claro, y los virus de la viruela y la rabia presentan inclusiones citoplásmicas características. Sin embargo, muchos virus (p. ej., virus de la polio) no producen inclusiones.

Responsables de una gran proporción de las infecciones que afectan al hombre, los virus causan las enfermedades de varias formas (tabla 9.2). Muchos provocan enfermedades temporales (p. ej., resfriados o gripe) y otros no son eliminados del organismo y persisten durante años dentro de las células huésped, donde continúan multiplicándose (p. ej., infección crónica por el virus de la hepatitis B [VHB]) o sobreviven en alguna forma latente no replicativa, con la posibilidad de ser reactivados más adelante. Por ejemplo, el virus del herpes zóster, que causa la varicela, puede entrar en los ganglios de la raíz dorsal y establecer allí su residencia latente, con reactivaciones periódicas en momentos posteriores para provocar herpes, una dolorosa afección cutánea. Algunos virus participan en la transformación de una célula huésped en un tumor benigno o maligno (p. ej., verrugas benignas y carcinoma de cuello uterino, inducidos por el virus del papiloma humano [VPH]). Varias especies de virus pueden producir el mismo cuadro clínico (p. ej., adenovirus o rinovirus que causan infección de vías respiratorias altas) o, todo lo contrario, un único virus puede causar manifestaciones clínicas diferentes, dependiendo de la edad o del estado inmunitario de su huésped (p. ej., el CMV produce lesiones neurológicas congénitas o gastroenteritis en inmunodeprimidos).

Bacterias

Las bacterias son *procariotas*, lo que significa que tienen membrana celular, pero carecen de núcleos u otros orgánulos delimitados por membranas. La mayoría de ellas están rodeadas por una pared celular formada por peptidoglucanos, un polímero de cadenas largas de glúcidos unidos por puentes peptídicos que rodean la membrana celular. Hay dos formas frecuentes de estructura en la pared celular: una pared gruesa que capta la tinción cristal violeta (bacterias grampositivas) y una pared celular fina rodeada por una membrana exterior (bacterias gramnegativas) (fig. 9.2). Las bacterias se clasifican en función de la tinción de Gram (positiva o negativa), la forma (esféricas, denominadas *cocos*, o alargadas, denominadas *bacilos*) (fig. 9.3) y la necesidad de oxígeno (aerobias o anaerobias). Las bacterias móviles tienen flagelos, filamentos helicoidales largos que se extienden desde la superficie celular, haciendo que la bacteria rote y se desplace. Algunas bacterias poseen fimbrias, otra clase de proyecciones de la superficie

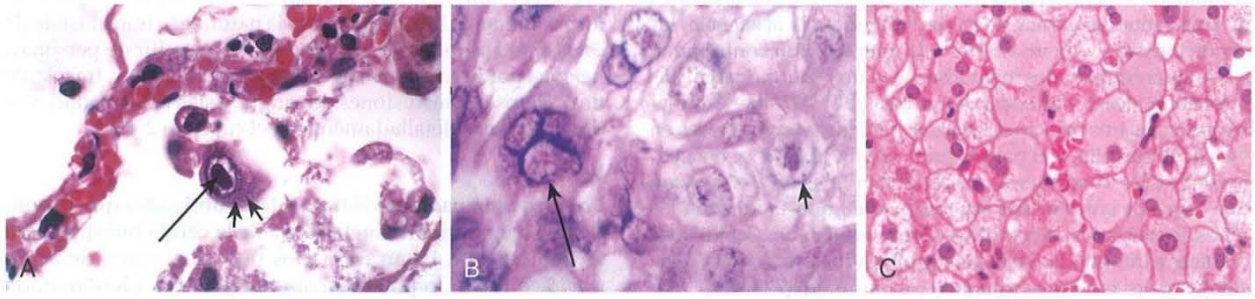


Figura 9.1 Ejemplos de inclusiones víricas. (A) Infección por citomegalovirus en el pulmón. Las células infectadas muestran inclusiones nucleares bien definidas *(flecha larga)* y citoplásmicas mal definidas *(flechas cortas)*. (B) Infección por el virus de la varicela-zóster en la piel. Los virus del herpes simple y varicela-zóster causan alteraciones citopáticas características, como la fusión de células epiteliales, que produce células multinucleadas con amoldamiento entre sí de los núcleos *(flecha larga)* e inclusiones nucleares eosinófilas rodeadas por un halo *(flecha corta)*. (C) Infección por el virus de la hepatitis B en el hígado. En las infecciones crónicas, los hepatocitos infectados muestran citoplasma granular difuso («en vidrio esmerilado») que refleja la acumulación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

booksmedicos.org

Tabla 9.2 Algunas enfermedades víricas en el ser humano y patógenos causantes

Sistema orgánico	Patógeno	Enfermedad
Respiratorio	Adenovirus	Infecciones de vías respiratorias altas y bajas, conjuntivitis
	Rinovirus	Infección de vías respiratorias altas
	Virus de la gripe A, B	Gripe
	Virus sincitial respiratorio	Bronquiolitis, neumonía
Digestivo	Virus de la parotiditis	Parotiditis, pancreatitis, orquitis
	Rotavirus	Gastroenteritis infantil
	Norovirus	Gastroenteritis
	Virus de la hepatitis A	Hepatitis vírica aguda
	Virus de la hepatitis B	Hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis D	*Con infección por el virus de la hepatitis B*: hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis C	Hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis E	Hepatitis vírica aguda
Sistémico		
Con erupciones cutáneas	Virus del sarampión	Sarampión
	Virus de la rubéola	Rubéola
	Virus de la varicela-zóster	Varicela, zóster
	Virus del herpes simple de tipo 1	Herpes bucal («calenturas»)
	Virus del herpes simple de tipo 2	Herpes genital
Con trastornos hematopoyéticos	Citomegalovirus	Enfermedad con inclusiones citomegálicas en recién nacidos, gastroenteritis en pacientes trasplantados
	Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
	VIH-1 y VIH-2	Sida
Verrugas cutáneas/genitales	Virus del papiloma	Condiloma; carcinoma de cuello uterino
Sistema nervioso central	Poliovirus	Poliomielitis
	Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (oportunista)
	Virus del Zika	Microcefalia congénita

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

que permite la unión de la bacteria con la célula huésped o la matriz extracelular. Las bacterias sintetizan su ADN, su ARN y sus proteínas, pero dependen del huésped para disponer de condiciones de crecimiento favorables. Muchas bacterias siguen siendo extracelulares durante su crecimiento en el huésped, mientras que otras pueden sobrevivir y reproducirse fuera y dentro de las células huésped (bacterias *intracelulares facultativas*, como las micobacterias) y otras crecen solo dentro de las células huésped (bacterias *intracelulares obligadas*, como las rickettsias).

Las bacterias producen una amplia gama de infecciones, desde la faringitis común y las infecciones urinarias a enfermedades poco frecuentes, como la lepra (tabla 9.3). *Chlamydia* y *Rickettsia* son bacterias intracelulares obligadas que se reproducen dentro de vacuolas rodeadas por membrana en las células epiteliales y endoteliales, respectivamente. Esas bacterias obtienen la mayor parte o toda su fuente de energía, el trifosfato de adenosina (ATP), de la célula huésped. *Chlamydia trachomatis* es una causa infecciosa frecuente de esterilidad femenina (por las cicatrices y estenosis que provoca en las trompas de Falopio) y de ceguera (por la inflamación crónica de la conjuntiva, que, finalmente, provoca cicatrices y opacificación de la córnea). Las rickettsias dañan las células endoteliales en las que crecen y dan lugar a una vasculitis hemorrágica a veces visible en forma de erupción cutánea, aunque también pueden dañar el sistema nervioso central (SNC) con un desenlace posiblemente mortal, como

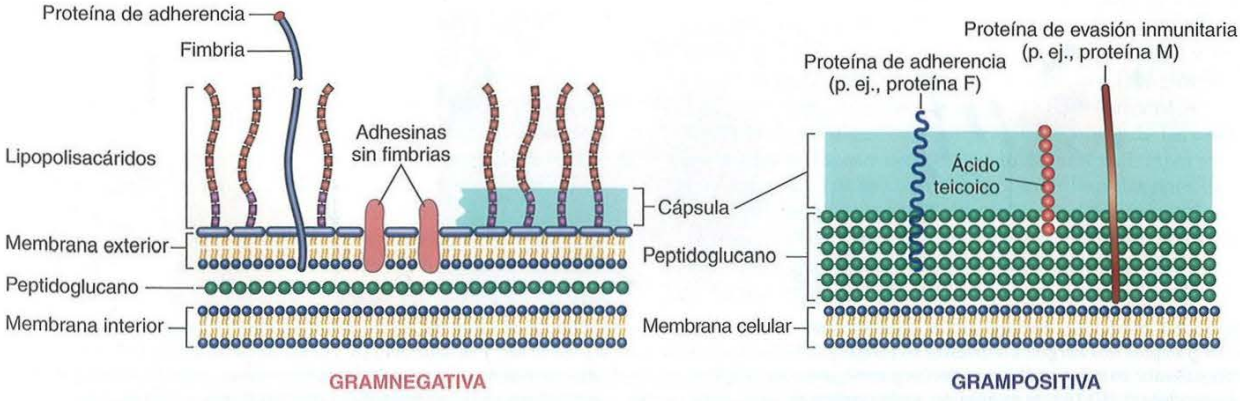


Figura 9.2 Moléculas en la superficie de las bacterias gramnegativas y grampositivas que participan en la patogenia de la infección.

booksmedicos.org

Tabla 9.3 Algunas enfermedades bacterianas en el ser humano y patógenos causantes

Categoría microbiológica/clínica	Especie	Presentación más frecuente de la enfermedad
Infecciones por cocos piógenos	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*	Absceso, celulitis, neumonía, septicemia
	Streptococcus pyogenes	Faringitis, erisipela, escarlatina
	Streptococcus pneumoniae	Neumonía lobular, meningitis
	Neisseria meningitidis	Meningitis
	Neisseria gonorrhoeae	Gonorrea
Infecciones por gramnegativos	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis*	Infección del aparato urogenital, infección de la herida, abscesos, neumonía, septicemia, shock, endocarditis
	Legionella pneumophila	Enfermedad del legionario
Infecciones por clostridios	*Clostridium tetani*	Tétanos
	Clostridium botulinum	Botulismo (intoxicación alimentaria paralítica)
	Clostridium perfringens, Clostridium septicum	Gangrena gaseosa, celulitis necrosante
	Clostridium difficile	Colitis seudomembranosa
Zoonosis bacterianas	*Bacillus anthracis*	Carbunco
	Yersinia pestis	Peste bubónica
	Francisella tularensis	Tularemia
	Brucella melitensis, Brucella suis, Brucella abortus	Brucelosis (fiebre ondulante)
	Borrelia recurrentis	Fiebre recidivante
	Borrelia burgdorferi	Enfermedad de Lyme
Infecciones por treponemas	*Treponema pallidum*	Sífilis
Infecciones por micobacterias	*Mycobacterium tuberculosis, M. bovis*	Tuberculosis
	Mycobacterium leprae	Lepra
	Mycobacterium kansasii, complejo *Mycobacterium avium*	Enfermedad pulmonar, linfoadenitis, enfermedad diseminada
Infecciones por actinomicetos	*Nocardia asteroides,* complejo	Enfermedad pulmonar, absceso cerebral
	Actinomices israelii	Abscesos de cabeza y cuello
Enfermedades bacterianas contagiosas de la infancia	*Haemophilus influenzae*	Meningitis, infecciones de vías respiratorias altas y bajas
	Bordetella pertussis	Tosferina
	Corynebacterium diphtheriae	Difteria
Infecciones entéricas	*E. coli* enteropatógena, especies de *Shigella, Vibrio cholera, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Yersinia enterocolitica,* especies de *Salmonella*	Gastroenterocolitis invasiva o no invasiva
	Salmonella enterica serotipo Typhi	Fiebre tifoidea

sucede en la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y el tifus epidémico. Las rickettsias se transmiten a través de vectores artrópodos, como los piojos (en el tifus epidémico), las garrapatas (en la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y la erliquiosis) y ácaros (en el tifus de las malezas).

Mycoplasma y el género relacionado *Ureaplasma* son únicos entre los patógenos bacterianos extracelulares, ya que no poseen pared celular. Se trata de los microorganismos más pequeños conocidos (125-300 nm) que viven libremente.

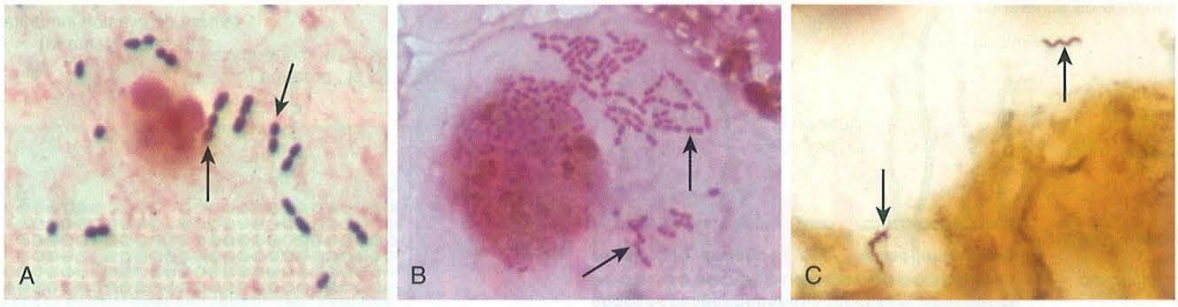


Figura 9.3 Morfologías bacterianas. Las bacterias están señaladas por *flechas.* (A) Tinción de Gram del esputo de un paciente con neumonía. Se distinguen cocos grampositivos alargados dispuestos en parejas y cadenas cortas *(Streptococcus pneumoniae)* y un neutrófilo. (B) Tinción de Gram de una muestra de lavado broncoalveolar en la que se observan bacilos gramnegativos intracelulares típicos de algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae,* como *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli.* (C) Tinción de plata del tejido cerebral de un paciente con meningoencefalitis en la enfermedad de Lyme. Las *flechas* indican dos espiroquetas helicoidales *(Borrelia burgdorferi).* En A, B y C las imágenes se presentan a distinto aumento. *(A y C, por cortesía del Dr. Kenneth Van Horn, Focus Diagnostics, Cypress, California. B, por cortesía de la Dra. Karen Krisher, Clinical Microbiology Institute, Wilsonville, Oregon.)*

booksmedicos.org

Hongos

Los hongos son eucariotas con gruesas paredes celulares constituidas por hidratos de carbono complejos, como β-glucanos, quitina y glucoproteínas manosiladas. La tinción fluorescente con blanco de calcoflúor, que se liga a la quitina es un método útil para identificar los hongos en las muestras de los pacientes. La determinación de β-glucanos en sangre permite diagnosticar las infecciones fúngicas diseminadas. Los hongos pueden crecer como levaduras redondeadas o como hifas filamentosas. Una característica distintiva importante es si las hifas son tabicadas (con paredes celulares que separan cada célula de las demás) o no tabicadas. Algunos de los hongos patógenos más importantes muestran dimorfismo térmico, es decir, crecen como hifas a temperatura ambiente pero como levaduras a la temperatura corporal. Los hongos pueden emitir esporas sexuales o, con mayor frecuencia, asexuales, denominadas *conidios*. Estos se producen en estructuras especializadas o cuerpos de fructificación, que surgen a lo largo del filamento de la hifa.

Los hongos pueden causar infecciones superficiales o profundas.

- Las *infecciones superficiales* afectan a la piel, al pelo y a las uñas, y se deben a especies de hongos que se conocen como *dermatofitos*. La infección de la piel se conoce como *tiña*, de manera que la *tiña del pie* es el «pie de atleta» y la *tiña de la cabeza* es la dermatofitosis del cuero cabelludo. Algunos hongos invaden el tejido subcutáneo y provocan abscesos o granulomas. Las infecciones crónicas, a menudo en el pie, se denominan *micetomas*.
- Las *infecciones micóticas profundas* pueden diseminarse a nivel sistémico e invadir los tejidos destruyendo órganos vitales en huéspedes inmunodeprimidos, si bien normalmente se resuelven o quedan latentes en huéspedes sanos.

Los hongos se dividen en endémicos y oportunistas.

- Los *hongos endémicos* son especies invasivas que normalmente se limitan a regiones geográficas concretas (p. ej., *Coccidioides* en el sudoeste de EE. UU. o *Histoplasma* en el valle del río Ohio).
- Los *hongos oportunistas* (p. ej., *Candida, Aspergillus, Mucor, Cryptococcus*), por el contrario, son microorganismos ubicuos que colonizan a los sujetos o se encuentran en fuentes del entorno, pero no ocasionan enfermedades graves en los individuos sanos. En las personas con inmunodeficiencia estos hongos oportunistas dan lugar a infecciones invasivas que ponen en peligro la vida de los pacientes y que se caracterizan por oclusiones vasculares, hemorragias y necrosis tisular, con poca o ninguna respuesta inflamatoria (fig. 9.4). Los pacientes con sida son muy proclives a las infecciones por el hongo oportunista *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*).

Protozoos

Los protozoos son eucariotas unicelulares que suponen una causa importante de enfermedad y muerte en los países en vías de desarrollo. Pueden reproducirse intracelularmente, dentro de distintos tipos de células (p. ej., *Plasmodium* en los eritrocitos, *Leishmania* en los macrófagos), o extracelularmente, en el aparato urogenital, en el intestino o en la sangre. *Trichomonas vaginalis* son parásitos protozoos flagelados que se transmiten por vía sexual, que con frecuencia colonizan la vagina y la uretra del hombre. Los protozoos intestinales patógenos más prevalentes, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, se ingieren como *quistes* no móviles en agua o alimentos contaminados y se convierten en *trofozoítos* móviles que se unen a las células epiteliales intestinales. Los protozoos hematógenos (p. ej., *Plasmodium, Trypanosoma, Leishmania*) se transmiten mediante insectos vectores en los que se reproducen antes de ser transmitidos a sus nuevos huéspedes humanos. *Toxoplasma gondii* se adquiere mediante contacto con gatos que eliminan ovoquistes o comiendo carne poco hecha contaminada con quistes.

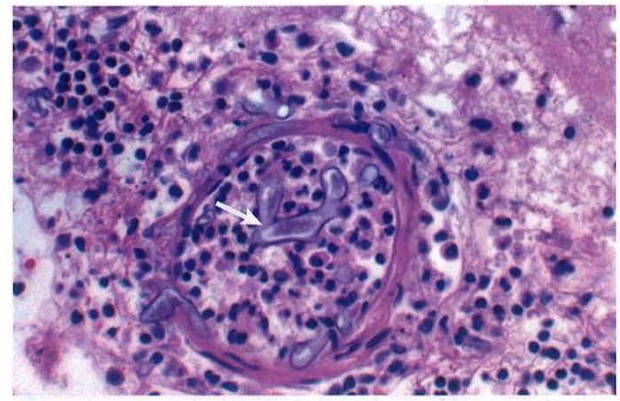


Figura 9.4 Vasos sanguíneos meníngeos con *Mucor* angioinvasivo. Obsérvense la anchura irregular y la ramificación de las hifas, casi en ángulo recto *(flecha)*. *(Por cortesía del Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

Helmintos

Los helmintos son microorganismos multicelulares muy diferenciados que siguen un ciclo vital complejo. En su mayor parte, alternan entre la reproducción sexual en el huésped definitivo y la multiplicación asexual en el huésped intermedio o vector. Por tanto, en función de las especies, las personas pueden albergar gusanos adultos (p. ej., *Ascaris lumbricoides*), formas en etapas inmaduras (p. ej., *Toxocara canis*) o formas larvarias asexuadas (p. ej., especies de *Echinococcus*). Cuando los gusanos adultos establecen su residencia en el ser humano, normalmente no se multiplican, sino que ponen huevos o larvas que suelen ser eliminados a través de las heces. A menudo, la gravedad de la enfermedad es proporcional al número de microorganismos infectantes; por ejemplo, una carga de 10 anquilostomas se asocia a una enfermedad leve o sin signos clínicos, mientras que 1.000 anquilostomas consumen suficiente sangre como para causar una anemia intensa. En algunas helmintiasis, como en la esquistosomiasis, la enfermedad se debe a las respuestas inflamatorias a los huevos o las larvas más que a los gusanos adultos.

Los helmintos comprenden tres grupos:

- *Nematodos*, de corte transversal y circular, y no segmentados. Los nematodos intestinales comprenden *A. lumbricoides, Strongyloides stercoralis* y anquilostomas. Los nematodos que invaden los tejidos son filarias, como *Wuchereria bancrofti* y *Trichinella spiralis* (fig. 9.5).
- *Tenias (cestodos)*, que tienen una cabeza (escólex) y una cinta formada por varios segmentos planos (proglótides). Adsorben la nutrición a través de sus tegumentos y no tienen un tubo digestivo. Este grupo comprende las tenias de pescados, vacas y cerdos, que pueden residir en el intestino humano. Las larvas que se desarrollan después de la ingestión de los huevos de algunas tenias pueden provocar enfermedad quística dentro de los tejidos (las larvas de *Echinoccus granulosus* causan quistes *hidatídicos;* las larvas de tenia del cerdo producen quistes denominados *cisticercos* en muchos órganos).
- *Lombrices (trematodos)*, que son platelmintos con forma de hoja que disponen de unas ventosas prominentes que utilizan para adherirse a su huésped. Comprenden la fasciola hepática y pulmonar, y los esquistosomas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

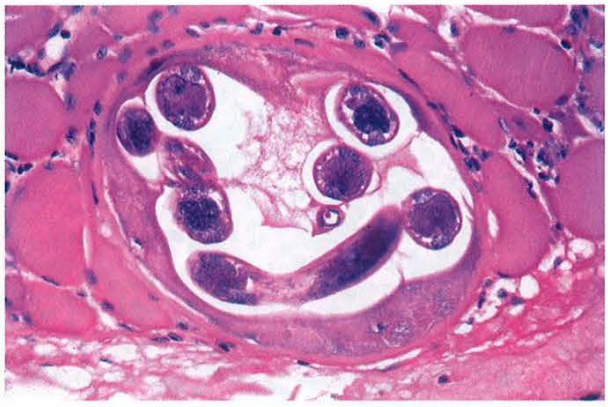


Figura 9.5 Larva enrollada de *Trichinella spiralis* dentro de un miocito esquelético.

Ectoparásitos

Los ectoparásitos son insectos (p. ej., pulgas, piojos, chinches) o arácnidos (p. ej., ácaros, garrapatas, arañas) que ocasionan enfermedad porque muerden o se anclan en la piel o sobre ella, donde residen. La infestación de la piel por artrópodos se caracteriza por prurito y escoriaciones, como las pediculosis causadas por los piojos unidos a los cabellos o la sarna causada por ácaros que excavan en el estrato córneo. En el lugar de las mordeduras pueden quedar partes de la boca que provocan un infiltrado mixto de linfocitos, macrófagos y eosinófilos. Los artrópodos también pueden actuar como vectores de otros patógenos, como *Borrelia burgdorferi*, el agente de la enfermedad de Lyme, que se transmite por las garrapatas del ciervo.

MICROBIOTA

La microbiota o flora microbiana alude a la población microbiana constituida por bacterias, hongos o virus presentes en el cuerpo humano (p. ej., tubo digestivo, piel, vía respiratoria alta y vagina). Aunque la mayor parte de estos microorganismos no causan daños al huésped sano, unos pocos producen enfermedades, como las infecciones cutáneas y de tejidos blandos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*), acné (*Propionibacterium acnes*) o caries (*Streptococcus mitis*). La microbiota tiene un importante papel en la salud y el desarrollo normales. En el intestino, la flora normal es responsable de la absorción de los alimentos digeridos, de mantener la integridad del epitelio y el funcionamiento normal del sistema inmunitario intestinal y de inhibir de forma competitiva la invasión y colonización por microbios con potencial patógeno. La microbiota intestinal también se está empezando a considerar un regulador del estado nutricional.

Las nuevas técnicas de identificación bacteriana basadas en la secuenciación del ARN ribosómico han mejorado de forma muy importante nuestros conocimientos sobre la microbiota:

- En sujetos sanos, es la microbiota muy variada. Por ejemplo, se estima que hay más de 1.000 especies de bacterias en la flora intestinal normal de un individuo. En una persona sana, una parte de esta población bacteriana de las diversas regiones corporales se mantiene relativamente estable a lo largo del tiempo, aunque puede cambiar por la dieta o el entorno.
- La diversidad de las bacterias es máxima en la cavidad oral y las heces, intermedia en la piel y mínima en la vagina.
- La flora bacteriana de las distintas regiones corporales es similar, al menos en parte, en los distintos individuos.

El término *disbiosis* alude al cambio en la composición de la microbiota, que se asocia a enfermedad. Este cambio puede ser consecuencia de tratamientos o de diversos procesos fisiopatológicos, entre los que se incluyen:

- El uso de determinados antibióticos es un importante factor de riesgo para las infecciones intestinales causadas por la bacteria productora de toxinas *Clostridium difficile*. Estos antibióticos destruyen o inhiben la flora de bacterias comensales normales, permitiendo que sobrecrezca *C. difficile*. La recuperación de la microbiota intestinal mediante la infusión duodenal de heces que contienen flora comensal de donantes sanos consigue tratar con éxito la infección por *C. difficile* en muchos pacientes que recaen tras el tratamiento antibiótico.
- La microbiota intestinal de las heces de los individuos obesos es menos variada que la presente en personas delgadas y los porcentajes de los diversos filos de bacterias también son diferentes. Los porcentajes de los filos de microorganismos que aparecen en obesos que modifican su dieta y pierden peso sufren cambios para asemejarse más a los de los pacientes delgados. Los animales experimentales aumentan más de peso cuando se colonizan por poblaciones bacterianas asociadas a una dieta rica en grasas que cuando lo hacen por poblaciones asociadas a una dieta normal.
- Las poblaciones de bacterias intestinales de los pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal están alteradas y se reduce la diversidad y el porcentaje de los distintos filos de bacterias en comparación con individuos no afectados por este trastorno. Es interesante observar que en la enfermedad inflamatoria intestinal también aparecen cambios de la población vírica en las heces. Se está investigando de forma muy activa el papel específico de los distintos virus y bacterias en la disbiosis digestiva.

TÉCNICAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

Existen varios métodos para la identificación de los microorganismos en los tejidos y fluidos corporales:

- *Cultivo.* Los cultivos de bacterias y hongos siguen siendo esenciales en el estudio diagnóstico, junto con métodos adicionales, pero el cultivo de virus se ha sustituido en gran parte por métodos alternativos.
- *Histología.* Algunos agentes infecciosos se pueden ver en cortes teñidos con hematoxilina-eosina (H-E) (p. ej., cuerpos de inclusión formados por el CMV y virus del herpes simple [VHS], cúmulos bacterianos, que normalmente se tiñen de azul, *Candida* y *Mucor* entre los hongos, la mayoría de los protozoos y todos los helmintos). Sin embargo, muchos agentes infecciosos se ven mejor con tinciones especiales que identifican los microorganismos a partir de las características particulares de su pared celular o su cápsula –tinciones de Gram, acidorresistentes, plata, mucicarmín y Giemsa– o después del marcado con anticuerpos específicos (tabla 9.4). Los microorganismos se ven mejor en el borde de avance de la lesión que en el centro de la misma, en particular si hay necrosis.
- *Serología.* Las infecciones agudas se pueden diagnosticar mediante serología, ya que detecta anticuerpos específicos de los patógenos en el suero. La presencia del anticuerpo específico inmunoglobulina M (IgM) poco después del

booksmedicos.org

Tabla 9.4 Técnicas de identificación de los agentes infecciosos

Técnica	Agente infeccioso
Tinción de Gram	La mayoría de las bacterias
Frotis en fresco/blanco de calcoflúor/flúor para hongos	Hongos
Tinción acidorresistente	Micobacterias, *Nocardia* (modificada)
Tinción de plata	Hongos, *Legionella*, *Pneumocystis*
Tinción de ácido peryódico de Schiff	Hongos, amebas
Tinción de mucicarmín	Criptococos
Tinción de Giemsa	*Leishmania*, *Plasmodium*
Anticuerpos	Todas las clases
Cultivo	Todas las clases
Sondas de ADN y reacción en cadena de la polimerasa	Todas las clases
Métodos proteómicos/ espectrometría de masas	Bacterias, micobacterias, hongos

inicio de los síntomas a menudo es diagnóstica. Otra alternativa es medir las concentraciones de anticuerpos específicos en las fases iniciales («momento agudo») y de nuevo a las 4-6 semanas («convalecencia») después de la infección. Un aumento de la concentración de cuatro veces su valor normal se suele considerar diagnóstico. Los métodos de valoración de anticuerpos séricos son muy útiles para el diagnóstico de la hepatitis vírica. Los pacientes con sífilis o mononucleosis infecciosa elaboran anticuerpos que no son específicos frente a un patógeno determinado, y existen pruebas que identifican estos anticuerpos con reactividad cruzada y se emplean con fines diagnósticos.

- *Pruebas de diagnóstico molecular.* Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la amplificación mediada por transcripción, se utilizan para el diagnóstico de la gonorrea, la infección por clamidias, la tuberculosis y la encefalitis herpética. Los métodos moleculares son mucho más sensibles que el estudio convencional de algunos patógenos. El estudio de la encefalitis por el VHS mediante PCR del líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene una sensibilidad aproximada del 80%, mientras que la del cultivo vírico del LCR es inferior al 10%. De igual modo, las pruebas de ácido nucleicos para *Chlamydia* genital detectan entre un 10 y un 30% más de casos que el cultivo convencional de *Chlamydia*. En cuanto a otras infecciones, como la gonorrea, la sensibilidad del estudio de los ácidos nucleicos es parecida a la del cultivo. La PCR cuantitativa para el virus BK, el CMV y el virus de Epstein-Barr (VEB) permite valorar la carga viral en los receptores de trasplantes. Actualmente, se emplean de forma rutinaria paneles moleculares que permiten la detección de 20 patógenos o más para el diagnóstico de las infecciones respiratorias bacterianas y víricas y también de las infecciones bacterianas, víricas y parasitarias digestivas. Las pruebas cuantitativas que miden los ácidos nucleicos víricos permiten orientar el tratamiento médico de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el VHB y el virus de la hepatitis C (VHC). La secuenciación masiva, asociada o no a una amplificación inicial por PCR, se emplea para la detección de patógenos nuevos o poco frecuentes y también para la investigación epidemiológica.
- *Proteómica.* La espectrometría de masas permite identificar los microorganismos en función de su contenido proteico y se ha introducido en los laboratorios de análisis clínicos rutinarios. Aporta la ventaja de permitir una identificación rápida de las especies bacterianas, pero no sirve para estudiar la sensibilidad antibiótica, para la cual se sigue necesitando cultivo.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES NUEVAS O QUE REAPARECEN

Se sigue descubriendo un número sorprendente de agentes infecciosos nuevos, hecho que se explica por diversos motivos:

- Algunos patógenos se descubrieron por la mejora de las técnicas de detección, aunque posiblemente conviven con las personas desde hace siglos. Por ejemplo, *Helicobacter pylori*, que produce gastritis y enfermedad ulcerosa péptica, fue descrito en la década de los ochenta. Más recientemente, se descubrió una nueva causa de lepra, *Mycobacterium lepromatosis*, que se identificó mediante la secuenciación del ADN bacteriano a partir de material de biopsias de pacientes fallecidos por lepra, y es un familiar cercano de la ya conocida *Mycobacterium leprae*.
- Los animales son fuente de patógenos nuevos que infectan a las personas. Dos coronavirus que producen infecciones graves de la vía respiratoria en humanos, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio y el que provoca el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), posiblemente pasaron a las personas a partir de los animales y fueron detectados por vez primera en 2003 y 2012, respectivamente. Otros ejemplos de patógenos que han aparecido en humanos tras serles transmitidos a partir de animales incluyen el VIH y *B. burgdorferi*.
- Los microorganismos pueden adquirir genes que aumentan su virulencia o sobrepasan las defensas del huésped. En 2011, casi 4.000 pacientes se infectaron en Alemania por una nueva cepa de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga muy virulenta, que se diseminó a través de semillas germinadas. La nueva cepa procede de un tipo de *E. coli* distinto que adquirió un gen para la toxina Shiga a partir de un bacteriófago.
- Otros patógenos cuya frecuencia ha aumentado mucho por la inmunodepresión asociada al sida o el tratamiento para prevenir el rechazo de los trasplantes o tratar el cáncer son, por ejemplo, el virus del herpes humano 8, el complejo *Mycobacterium avium* o *P. jiroveci*.

Se pueden reconocer síndromes clínicos adicionales aunque el patógeno se conozca desde hace tiempo, posiblemente por la aparición de nuevos factores contribuyentes. Aunque el virus del Zika fue descubierto en 1947 en Uganda, se publicaron muy pocos casos en personas durante muchos años, hasta que de forma reciente el virus se ha extendido por algunos países pasando desde África, Asia y el Pacífico a América y ocasionado nuevos casos clínicos. El virus se contrae principalmente a través de los mosquitos de tipo Aedes, pero también por transmisión sexual y posiblemente por las transfusiones de sangre. Aunque muchos individuos infectados solo sufren síntomas leves inespecíficos o son asintomáticos, la infección puede asociarse a síndrome de Guillain-Barré, una variante de debilidad muscular de aparición rápida por las lesiones inmunitarias del sistema nervioso. La infección por el virus del Zika durante el embarazo se asocia a malformaciones congénitas, incluida microcefalia. Se diagnosticaron muchos casos congénitos en la epidemia que comenzó en Brasil en 2015 en comparación con epidemias previas, lo que generó una emergencia de salud pública a nivel internacional. Se están realizando estudios para tratar de determinar qué variables

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

contribuyen a los efectos sobre el SNC, como la genética, las coinfecciones, la inmunidad por infecciones previas o factores ambientales de otro tipo, todavía por determinar.

Varios factores contribuyen a la aparición de enfermedades infecciosas:

- El comportamiento humano afecta a la transmisión y a los datos demográficos de las infecciones. El sida se reconoció por primera vez en EE. UU. como una enfermedad que afectaba predominantemente a hombres homosexuales y a toxicómanos, pero en la actualidad la transmisión heterosexual es más frecuente. En el África subsahariana, el área del mundo con el máximo número de casos de sida, es predominantemente una enfermedad heterosexual. La epidemia de virus del Ébola de 2014 se extendió por más países que brotes previos en parte por el frecuente desplazamiento de las personas a través de las fronteras de África occidental y también por las prácticas funerarias que implican contacto con los cadáveres. El SRAG, que se comentó anteriormente, se diseminó con mucha rapidez a 24 países por los viajes en avión antes de poder frenarlo.
- Los cambios en el entorno pueden aumentar en ocasiones la incidencia de las enfermedades infecciosas. El recrecimiento de los bosques en la parte este de EE. UU. con interrupción de la ganadería ha permitido un aumento masivo de la población de ciervos y ratones, que son portadores de las garrapatas que transmiten la enfermedad de Lyme, la babesiosis y la erliquiosis. El calentamiento global también ha condicionado la diseminación de las infecciones. Por ejemplo, los mosquitos transmisores del dengue y el virus del Zika, que solían limitarse a la frontera entre EE. UU. y México, actualmente se encuentran en más de la mitad de los estados de EE. UU. El virus *chikungunya*, transmitido por los mosquitos y que produce fiebre y dolor articular grave en algunos casos, fue descrito inicialmente en América en 2013 y recientemente se ha descrito transmisión del dengue y el virus del Zika en Florida.
- Las enfermedades infecciosas que son frecuentes en una región geográfica pueden introducirse en otra por el aumento de los viajes o el desplazamiento de animales, invertebrados o aves infectados. Por ejemplo, el virus del Nilo occidental ha sido frecuente en Europa, Asia y África durante muchos años, pero en EE. UU. se describió por primera vez en 1999, posiblemente transmitido por un mosquito o un pájaro infectados. Los virus de la gripe H5 muy patógenos, que han causado algunas muertes en Asia, se han diseminado por todo el mundo en las dos últimas décadas por la migración natural de los pájaros o por el transporte de pájaros domésticos.
- Los patógenos se adaptan con rapidez a las presiones selectivas ejercidas por el uso tan extendido de los antibióticos. Se han desarrollado resistencias a los mismo y ahora son frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis, Neisseria gonorrhoeae, Klebsiella pneumoniae* y *S. aureus*. De igual modo, el desarrollo de parásitos resistentes a fármacos ha aumentado de forma espectacular la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por *Plasmodium falciparum* en Asia, África y Latinoamérica.

AGENTES DE BIOTERRORISMO

Tristemente, los ataques con ántrax (carbunco) en EE. UU. en 2001 convirtieron en realidad la amenaza teórica del bioterrorismo. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha evaluado el peligro que suponen los microorganismos como armas biológicas, a partir de la eficiencia con la que se pueda transmitir la enfermedad, la dificultad para producir y distribuir los microorganismos, las medidas que pueden tomarse para la defensa contra ellos, y el alcance en que pueden alarmar al público y producir un miedo generalizado. Según esos criterios, **los CDC han clasificado las armas biológicas en tres categorías, designadas como A, B y C** (tabla 9.5).

Tabla 9.5 Posibles agentes de bioterrorismo

Enfermedades y agentes de categoría A
Botulismo: toxina de *Clostridium botulinum*
Carbunco: *Bacillus anthracis*
Fiebres víricas hemorrágicas: Ébola, Marburg, Lassa, otros
Peste: *Yersinia pestis*
Tularemia: *Francisella tularensis*
Viruela: virus *Variola major*
Enfermedades y agentes de categoría B
Amenazas de seguridad del agua: *Vibrio cholerae, Cryptosporidium parvum*, otros
Amenazas de seguridad alimentaria: especies de *Salmonella, Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*, otros
Brucelosis: especies de *Brucella*
Enterotoxina B estafilocócica
Fiebre Q: *Coxiella burnetii*
Fiebre tifoidea: *Rickettsia prowazekii*
Melioidosis: *Burkholderia pseudomallei*
Muermo: *Burkholderia mallei*
Psitacosis: *Chlamydia psittaci*
Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*
Toxina ricino de las semillas de la planta del aceite de ricino *(Ricinus communis)*
Virus de las encefalitis transmitidas por mosquitos: encefalitis equina de Venezuela, encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental, otros
Enfermedades y agentes de categoría C
Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes: virus Nipah, hantavirus, otros

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention Information *(http://emergency.cdc.gov)*.

Los agentes de la categoría A de máximo riesgo pueden diseminarse con facilidad o transmitirse de persona a persona, normalmente causan enfermedades que comportan una tasa de mortalidad elevada con un posible impacto importante para la salud pública, pueden causar pandemias que provocan pánico y problemas sociales generalizados, y probablemente requieran una acción especial para la predisposición de la salud pública. Por ejemplo, el virus de la viruela es un agente de la categoría A por su elevada transmisibilidad, por sus tasas de mortalidad del 30% o mayores y por la ausencia de tratamiento eficaz. La viruela se transmite con facilidad de persona a persona, principalmente a través de las secreciones respiratorias y por contacto directo de lesiones cutáneas con el virus. Desde que finalizó la vacunación sistemática contra la viruela en EE. UU. en 1972, la inmunidad se ha desvanecido y tenemos una población muy susceptible. La preocupación de que la viruela pudiera usarse para el bioterrorismo ha llevado a reinstaurar la vacunación entre parte del personal médico y militar.

Los agentes de la categoría B se diseminan con menos facilidad, causan una enfermedad asociada a una morbilidad moderada pero una mortalidad baja, y requieren un diagnóstico específico y el seguimiento de la enfermedad. Muchos de esos agentes pueden transmitirse a través del agua o de los alimentos. Los agentes de la categoría C comprenden patógenos emergentes que podrían modificarse genéticamente para su diseminación en masa debido a su fácil disponibilidad, producción y diseminación, por la posibilidad de una morbilidad y mortalidad elevadas y por su gran impacto en la salud.

booksmedicos.org

TRANSMISIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MICROBIOS

Los microbios pueden acceder al huésped atravesando diversas superficies corporales y, cuando consiguen entrar en él, también pueden diseminarse por varias vías.

Vías de entrada de los microbios

Los microbios pueden entrar en el huésped a través de grietas de la piel, por inhalación o ingestión, o por transmisión sexual. Las primeras defensas frente a la infección son la piel intacta y las mucosas, que constituyen barreras físicas y producen sustancias antimicrobianas. En general, las infecciones respiratorias, digestivas o genitourinarias que se presentan en personas sanas se deben a microorganismos relativamente virulentos que son capaces de dañar o penetrar en las barreras epiteliales intactas. Por el contrario, la mayoría de las infecciones cutáneas que afectan a personas sanas se deben a microorganismos menos virulentos que traspasan la piel aprovechando zonas dañadas (tabla 9.6).

Piel

La capa exterior de la piel, densa y queratinizada, constituye una barrera natural contra la infección; además, el pH bajo de la piel (menor de 5,5) junto con la presencia de ácidos grasos inhiben el crecimiento de microorganismos distintos de las bacterias y los hongos normales. Dentro de esta flora normal se incluyen potenciales oportunistas, como *S. aureus* y *Candida albicans*.

Las infecciones cutáneas se adquieren típicamente por la entrada de los microbios a través de roturas en la piel, como heridas o incisiones quirúrgicas (estafilococos), quemaduras (*Pseudomonas aeruginosa*) y úlceras en los pies por decúbito o asociadas a la diabetes (infecciones multibacterianas). Los catéteres intravenosos de los pacientes hospitalizados constituyen puertas de entrada de infecciones locales o sistémicas y los pinchazos con agujas exponen al receptor a la sangre infectada, con transmisión del VHB, el VHC o el VIH. Algunos patógenos penetran en la piel aprovechando la picadura de un insecto o la mordedura de un animal. Las picaduras de pulgas, garrapatas, mosquitos, ácaros y piojos rompen la barrera cutánea y transmiten arbovirus (que causan fiebre amarilla y encefalitis), bacterias (peste, enfermedad de Lyme o fiebre exantemática de las Montañas Rocosas), protozoos (paludismo o leishmaniosis) y helmintos (filariasis). Las picaduras de animales pueden provocar infecciones por bacterias, como *Pasteurella*, o virus, como el de la rabia. Solo algunos microorganismos pueden atravesar la barrera cutánea directamente. Por ejemplo, las larvas de *Schistosoma* diseminadas por caracoles de agua dulce penetran en la piel de los nadadores al liberar enzimas que disuelven la matriz extracelular, atravesando la piel intacta. De manera similar, algunos hongos (dermatofitos) pueden infectar una capa córnea intacta, el pelo y las uñas.

Tubo digestivo

Los patógenos digestivos se transmiten por alimentos o bebidas contaminados con material fecal. Las enfermedades diarreicas se vuelven incontrolables cuando las medidas higiénicas fracasan, como puede suceder durante desastres naturales, como inundaciones y terremotos. Las secreciones gástricas ácidas son mecanismos de defensa importantes y son letales para muchos patógenos digestivos. Los voluntarios sanos no se infectan por

Tabla 9.6 Vías de infección microbiana

Localización	Principal defensa local	Base de la insuficiencia de las defensas locales	Patógeno/enfermedad (ejemplos)
Piel	Barrera epidérmica	Defectos mecánicos (punciones, quemaduras, úlceras)	*Staphylococcus aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa*
		Pinchazos con agujas	VIH, virus de la hepatitis
		Picaduras de artrópodos y otros animales	Fiebre amarilla, peste, enfermedad de Lyme, paludismo, rabia, virus del Zika
		Penetración directa	*Esquistosoma*
Tubo digestivo	Barrera epitelial	Unión y proliferación local de los microbios	*Vibrio cholerae, Giardia*
		Unión e invasión local de los microbios	*Shigella, Salmonella, Campylobacter*
		Captación a través de las células M	Poliovirus, algunas bacterias patógenas
	Secreciones ácidas	Quistes y huevos resistentes al ácido	Muchos protozoos y helmintos
	Bilis y enzimas pancreáticas	Cubierta externa resistente de los microbios	Hepatitis A, norovirus, rotavirus
	Flora protectora normal	Uso de antibióticos de amplio espectro	*Clostridium difficile*
Vía respiratoria	Eliminación mucociliar	Unión y proliferación local de microbios	Virus de la gripe
	Macrófago alveolar residente	Parálisis ciliar por las toxinas	*Haemophilus influenzae, M. pneumoniae, Bordetella pertussis*
		Resistencia a la destrucción por los fagocitos	*M. tuberculosis*
Aparato urogenital	Micción	Obstrucción, unión de los microbios y proliferación local	*E. coli*
	Flora vaginal normal	Uso de antibióticos	*Candida albicans*
	Barrera epitelial/epidérmica intacta	Unión de los microbios y proliferación local	*Neisseria gonorrhoeae*
		Invasión local/infección directa	Virus del herpes, virus del Zika, *Treponema pallidum*
		Traumatismo local	Diversas enfermedades de transmisión sexual (p. ej., virus del papiloma humano)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Vibrio cholerae si no ingieren al menos 10^{11} microorganismos, pero la neutralización del ácido en el estómago reduce la dosis infecciosa en 10.000 veces. Por el contrario, algunos agentes ingeridos, como *Shigella* y quistes de *Giardia*, son relativamente resistentes al ácido gástrico, de manera que menos de 100 microorganismos pueden causar la enfermedad.

Otros mecanismos de defensa normales que hay en el interior del tubo digestivo son: 1) la capa de moco viscoso que cubre el epitelio intestinal; 2) las enzimas pancreáticas y los detergentes biliares, de acción lítica; 3) los péptidos antimicrobianos de la mucosa, o defensinas; 4) la flora normal, y 5) la secreción de anticuerpos IgA. Los anticuerpos IgA están elaborados por las células plasmáticas localizadas en el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). Esos agregados linfoides están cubiertos por una capa simple de células epiteliales especializadas, denominadas *células M*, que son importantes para el transporte de antígenos hacia el MALT. Son muchos los patógenos intestinales que utilizan células M para entrar en el huésped desde la luz del intestino, como los poliovirus, *E. coli* enterohepática, *V. cholerae*, *Salmonella enterica* serotipo Typhi y *Shigella flexneri*.

La infección que entra a través del tubo digestivo se desarrolla cuando las defensas locales se debilitan o cuando los microorganismos desarrollan estrategias que permiten superar esas defensas. Las defensas del huésped se debilitan cuando la acidez gástrica es baja, por la presencia de antibióticos que alteran la flora bacteriana normal (p. ej., en la colitis seudomembranosa por *C. difficile*) o cuando se frena el peristaltismo o se produce una obstrucción mecánica. Los virus que pueden entrar en el organismo a través del tubo digestivo (p. ej., virus de la hepatitis A o rotavirus) son los que carecen de cápsula, ya que los virus encapsulados son inactivados por las enzimas biliares y digestivas.

Las *bacterias enteropatógenas* causan enfermedades digestivas, de varias formas:

- *Producción de toxinas en los alimentos. S. aureus* y *Bacillus cereus* pueden contaminar y crecer en el alimento donde liberan potentes enterotoxinas que, cuando se ingieren, provocan una intoxicación alimentaria sin crecimiento bacteriano en el intestino.
- *Adhesión, proliferación local y producción de toxinas en el huésped. V. cholerae* y *E. coli* enterotoxígena se unen al epitelio intestinal y se multiplican en la capa de moco que lo recubre, liberando exotoxinas que provocan la secreción de gran cantidad de líquidos desde las *células epiteliales*, con la consiguiente diarrea acuosa.
- *Invasión. Shigella, Salmonella* y *Campylobacter* invaden localmente la mucosa y la lámina propia del intestino, causando daños con ulceraciones, inflamación y hemorragias, que, en la clínica, se manifiestan como diarrea sanguinolenta (disentería). *S. enterica* serotipo Typhi atraviesa la mucosa dañada, pasa por las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, y llega hasta el torrente sanguíneo, donde provoca infección sistémica.

Las *infecciones micóticas* del tubo digestivo se producen en personas con compromiso inmunitario. *Candida*, que forma parte de la flora digestiva normal, muestra predilección por el epitelio escamoso estratificado y provoca muguet oral o esofagitis membranosa, pero también puede diseminarse hacia el estómago, el tubo digestivo inferior y otros órganos.

La mayoría de los *parásitos intestinales* entran en el organismo porque se ingieren en forma de quistes, huevos y larvas presentes en la carne, aunque unos pocos acceden atravesando la piel y alcanzando el intestino. Cuando llegan al intestino, estos patógenos producen lesiones por diversos mecanismos:

- *G. lamblia* se une al borde en cepillo del epitelio, pero no invade las células ni los tejidos. La unión de los microorganismos determina un aplanamiento de las vellosidades, pérdida del borde en cepillo, mala absorción e inflamación crónica por mecanismos mal comprendidos.
- Los enterocitos captan los criptosporidios, que se replican en su interior, ocasionando extensas lesiones mucosas, atrofia vellosa e inflamación.
- *E. histolytica* destruye las células huésped mediante citólisis mediada por contacto a través de una proteína de los poros formadora de canales, que determina la consiguiente ulceración e invasión de la mucosa colónica.
- Los helmintos intestinales ocasionan enfermedad cuando aparecen en gran cantidad o se desplazan hacia lugares ectópicos. Una gran cantidad de *A. lumbricoides* puede obstruir el intestino, y este germen puede invadir y lesionar también los conductos biliares.
- Los helmintos también producen enfermedad porque privan al huésped de nutrientes. Los nematelmintos producen anemia por deficiencia de hierro porque chupan sangre de las vellosidades intestinales; *Diphyllobothrium*, que es el gusano plano del pescado, provoca anemia porque priva al huésped de vitamina B_{12}.

Aparato respiratorio

Cada día, cada persona inhala un gran número de microorganismos, tanto virus como bacterias y hongos. En muchos casos, se inhalan junto al polvo o en partículas de aerosol. La distancia que esas partículas recorren en el interior del aparato respiratorio es inversamente proporcional a su tamaño; es decir, las más grandes quedan atrapadas en la sábana mucociliar que reviste la nariz y las vías respiratorias altas. Los microorganismos atrapados en el moco que secretan las células caliciformes son transportados por la acción de los cilios hacia la parte posterior de la garganta, donde son deglutidos o expulsados mediante la tos. Las partículas menores de 5 µm se desplazan directamente hacia los alvéolos, donde son fagocitadas por los macrófagos que allí residen o por neutrófilos que son reclutados hacia el pulmón por acción de las citocinas.

Los microorganismos que invaden el aparato respiratorio sano han desarrollado algunos mecanismos específicos que vencen las defensas mucociliares o que evitan su destrucción por los macrófagos alveolares. Algunos virus respiratorios evaden con éxito esos mecanismos de defensa al unirse a las células epiteliales de las vías respiratorias bajas y la faringe, invadiéndolas. Por ejemplo, el virus de la gripe posee proteínas hemaglutininas que se proyectan desde la superficie del virus y se unen al ácido siálico presente en la superficie de las células epiteliales. Esta unión hace que la célula huésped engulla el virus, con lo que abre una puerta de entrada para su replicación dentro de la célula huésped.

Algunos patógenos respiratorios bacterianos liberan toxinas que paralizan los cilios. Algunos ejemplos son *Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae* y *Bordetella pertussis*. Algunas bacterias carecen de la capacidad de superar las defensas de un pulmón sano y pueden causar infecciones respiratorias solo en los huéspedes deprimidos. *Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus* pueden causar neumonía después de una gripe, ya que la infección vírica causa la pérdida del epitelio ciliado protector. El daño crónico de los mecanismos de defensa mucociliar se puede ver en fumadores y en personas con fibrosis quística, mientras que la lesión aguda se presenta en pacientes intubados y en casos de aspiración del ácido del estómago.

Algunos patógenos respiratorios evitan la fagocitosis o su destrucción después de ser fagocitados. Por ejemplo, *M. tuberculosis* consigue un espacio en los alvéolos porque se escapa

a la muerte dentro de los fagolisosomas de los macrófagos. Los hongos oportunistas infectan los pulmones cuando la inmunidad celular está deprimida o cuando disminuye el número de leucocitos (p. ej., *P. jiroveci* en pacientes con sida, especies de *Aspergillus* después de la quimioterapia).

Aparato urogenital

El aparato urogenital casi siempre es invadido desde el exterior a través de la uretra. El lavado del aparato urogenital que se hace regularmente con la orina sirve como defensa frente a los microorganismos invasores. La orina de la vejiga normalmente está estéril o contiene pequeña cantidad de bacterias difíciles de eliminar; sin embargo, los patógenos que tienen éxito (p. ej., *N. gonorrhoeae, E. coli*) se adhieren al epitelio urinario y superan las defensas del huésped mediante lavado regular. La anatomía es muy importante para el desarrollo de la infección. Las mujeres tienen muchas más infecciones del aparato urogenital que los hombres, ya que la distancia entre la vejiga de la orina y la piel (es decir, la longitud de la uretra) es de 5 cm en ellas frente a los 20 cm que mide en el hombre. La obstrucción del flujo de la orina, como en la hiperplasia prostática benigna, o la presencia de un reflujo comprometen las defensas normales y aumentan la susceptibilidad a infecciones en el aparato urogenital. Las infecciones de la vía urinaria se diseminan desde la vejiga al riñón por vía ascendente y pueden producir pielonefritis aguda y crónica.

Desde la pubertad hasta la menopausia, la vagina se encuentra protegida frente a los patógenos por un pH bajo que se produce como consecuencia del catabolismo del glucógeno por lactobacilos en el epitelio normal. Los antibióticos pueden matar a los lactobacilos y permiten el crecimiento excesivo de las levaduras, con la aparición de la consiguiente candidiasis vaginal.

Siembra y diseminación de los microbios dentro del organismo

Algunos microorganismos proliferan localmente, en el lugar de la infección, mientras que otros penetran en la barrera epitelial y se diseminan a lugares distantes a través de los ganglios linfáticos, de la sangre o de los nervios (fig. 9.6). A diferencia de los patógenos que se diseminan, aquellos que producen infecciones superficiales se mantienen confinados en la luz de las vísceras huecas (p. ej., *V. cholerae*) o se adhieren o interactúan exclusivamente con las células epiteliales (p. ej., virus del papiloma o dermatofitos).

Los microbios se pueden diseminar dentro del organismo de varias formas:

- *Lisis e invasión.* Algunas bacterias, hongos y helmintos extracelulares secretan enzimas líticas que destruyen el tejido y permiten la invasión directa. Por ejemplo, *S. aureus* secreta hialuronidasa, que degrada la matriz extracelular que hay entre las células del huésped. Inicialmente, los microbios invasivos siguen los planos de menor resistencia y drenan hacia los ganglios linfáticos regionales. *S. aureus* puede desplazarse desde un absceso localizado hacia los ganglios linfáticos de drenaje. Todos estos movimientos pueden ocasionar una bacteriemia con extensión hacia órganos profundos (corazón o hueso).
- *A través de la sangre y la linfa.* Los microorganismos pueden diseminarse en el líquido extracelular o dentro de las células del huésped. Algunos virus (p. ej., poliovirus o VHB), la mayoría de las bacterias y hongos, algunos protozoos (p. ej., tripanosomiasis africana) y todos los helmintos son transportados por el plasma. Los leucocitos pueden transportar virus del herpes, VIH, micobacterias, *Leishmania* y *Toxoplasma*. Los parásitos *Plasmodium* y *Babesia* se encuentran dentro de los eritrocitos.
- *Transmisión de una célula a otra.* La mayoría de los virus se diseminan localmente de célula a célula por la replicación y liberación de viriones infecciosos, pero otros se pueden propagar de célula a célula causando la fusión de las células huésped o mediante transporte dentro de los nervios (como el virus de la rabia y el virus de la varicela-zóster).

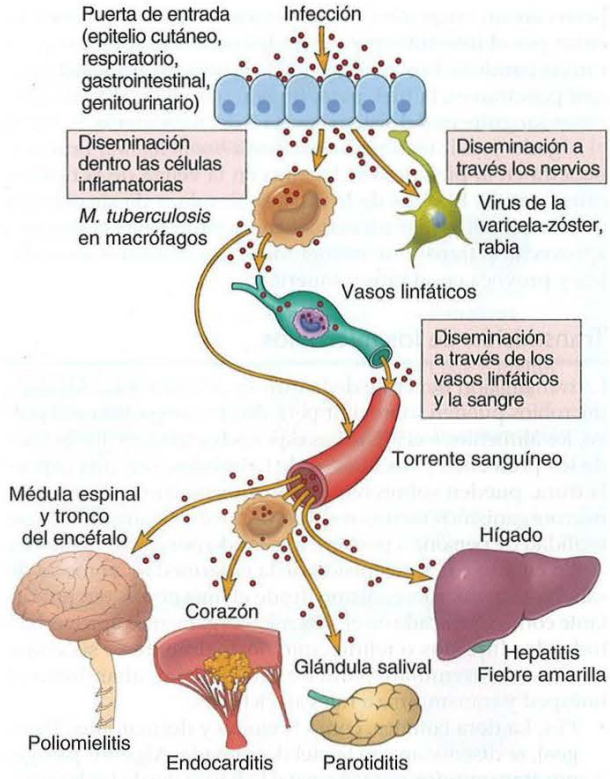


Figura 9.6 Vías de entrada y diseminación de microbios. Para entrar en el organismo, los microbios penetran por las barreras epiteliales o mucosas. La infección puede quedar localizada en el lugar de entrada o diseminarse hacia otros lugares del organismo. Los microbios más habituales (se muestran algunos ejemplos) se transmiten a través de los vasos linfáticos o el torrente sanguíneo (libremente o dentro de las células inflamatorias). No obstante, algunos virus y toxinas bacterianas también pueden desplazarse utilizando los nervios. *(Adaptado de Mims CA:* The pathogenesis of infectious disease, *ed 4, San Diego, 1996, Academic Press.)*

Las consecuencias de la diseminación por vía hematógena de los patógenos varían mucho en función de la virulencia del germen, la magnitud de la infección, el patrón de diseminación y factores del huésped, como el estado inmunitario. La invasión esporádica del torrente sanguíneo por microbios de virulencia baja o no virulentos (p. ej., al cepillarse los dientes) es frecuente, pero se controla con rapidez por las defensas normales del huésped. Por el contrario, la viremia, la bacteriemia, la fungemia o la parasitemia diseminadas de patógenos virulentos representan un peligro grave y se manifiestan por fiebre, hipotensión, y muchos otros signos y síntomas sistémicos de septicemia. Una invasión masiva del torrente circulatorio por bacterias puede ocasionar la muerte con rapidez, incluso en personas previamente sanas.

Las principales manifestaciones de la enfermedad infecciosa pueden aparecer en lugares alejados del punto de entrada del microbio. Por ejemplo, los virus de la varicela-zóster y del sarampión entran a través de las vías respiratorias,

booksmedicos.org

pero causan erupción cutánea, mientras que el poliovirus entra por el intestino, pero mata las neuronas motoras para causar parálisis. Los parásitos de la especie *Schistosoma mansoni* penetran en la piel, pero, finalmente, se localizan en los vasos sanguíneos del sistema porta y del mesenterio, y dañan el hígado y el intestino. *Schistosoma haematobium* también penetra en la piel, pero se localiza en la vejiga de la orina y causa cistitis. El virus de la rabia se desplaza desde el lugar de la mordedura por un animal contagiado hasta el cerebro, aprovecha el transporte retrógrado en las neuronas sensoriales, y provoca encefalitis y muerte.

Transmisión de los microbios

La transmisión depende de la dureza del microbio. Algunos microbios pueden sobrevivir períodos prolongados en el polvo, los alimentos o el agua. Las esporas bacterianas, los quistes de los protozoos y los huevos de helmintos, con una cápsula dura, pueden sobrevivir en un entorno frío y seco. Otros microorganismos menos resistentes pueden transmitirse con facilidad de persona a persona, a menudo por contacto directo.

En cuanto a la transmisión de la enfermedad, el modo de salida de un microorganismo desde el huésped es tan importante como su entrada en él. Los microorganismos aprovechan todos los líquidos o tejidos que normalmente se secretan, excretan o diseminan, para, de esta manera, abandonar el huésped y transmitirse a nuevas víctimas.

- *Piel.* La flora cutánea, como *S. aureus* y dermatofitos (hongos), se diseminan con la piel descamada. Algunos patógenos transmitidos por vía sexual lo hacen desde las lesiones cutáneas genitales, como el VHS y *Treponema pallidum* (que causa la sífilis).
- *Secreciones orales.* Algunos virus que se reproducen en las glándulas salivales y se transmiten a través de la saliva son el virus de la parotiditis, el CMV y el virus de la rabia.
- *Secreciones respiratorias.* Los virus y las bacterias se pueden diseminar con las secreciones respiratorias al hablar, toser y estornudar. La mayoría de los patógenos respiratorios, como el virus de la gripe, se diseminan en las gotículas respiratorias grandes, que no se desplazan más de 1 m escaso. Sin embargo, algunos microorganismos, como *M. tuberculosis* y el virus de la varicela-zóster, se diseminan desde las vías respiratorias aprovechando las gotículas respiratorias pequeñas o dentro de las partículas de polvo, que pueden desplazarse a distancias mayores en el aire. Estas propiedades determinan el tipo de precauciones de aislamiento que se deben emplear para impedir la diseminación de la infección.
- *Heces.* Los microorganismos que se diseminan a través de las heces comprenden muchos patógenos que se reproducen en la luz o el epitelio intestinal, como *Shigella, G. lamblia* y rotavirus. Otros que se reproducen en el hígado (virus de la hepatitis A) o la vesícula biliar (*S. enterica* serotipo Typhi) entran en el intestino a través de la bilis y se diseminan por las heces.
- *Sangre.* Los patógenos que se diseminan a través de la sangre pueden transmitirse por vectores invertebrados, por vías yatrógenas (mediante transfusiones de sangre o reutilización de equipos) o entre los toxicómanos, si comparten agujas. Los parásitos hematógenos, como las especies de *Plasmodium* y los arbovirus, se transmiten aprovechando las picaduras de insectos.
- *Orina.* La orina es la vía de salida habitual del huésped humano de solo algunos microorganismos, como *S. haematobium*, que crece en las venas de la vejiga y suelta sus huevos, que alcanzan la orina.
- *Aparato genital.* Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) se transmiten desde la uretra, la vagina, el cuello uterino, el recto o la faringe oral. Los microorganismos que causan ETS dependen del contacto directo para su transmisión de persona a persona, ya que esos patógenos no pueden sobrevivir en el entorno. La transmisión de las ETS a menudo tiene lugar entre personas asintomáticas que no se dan cuenta de que están infectadas. La infección por una ETS aumenta el riesgo de desarrollar otras, principalmente porque los factores de riesgo son los mismos para todas las ETS. Estas enfermedades se describen en los capítulos 18 y 19.
- *Transmisión vertical.* La transmisión de los agentes infecciosos de la madre al feto o el recién nacido es una forma de transmisión frecuente en algunos patógenos y puede producirse por diversas vías. La transmisión placentario-fetal es más probable cuando la madre se infecta por el patógeno durante la gestación. Algunas de las infecciones resultantes interfieren en el desarrollo del feto y el grado y tipo de lesión dependen de la edad del feto cuando se infecta. Por ejemplo, la infección por rubéola durante el primer trimestre puede ocasionar malformaciones cardíacas, retraso mental, cataratas o sordera, mientras que la que se produce en el tercer trimestre tiene pocas repercusiones. La infección por el virus del Zika durante la gestación se asocia a microcefalia congénita y otras complicaciones del SNC. Todavía se sabe poco sobre el momento de la infección en relación con el trimestre de la gestación. La transmisión durante el parto se debe al contacto con el agente infeccioso durante el paso por el canal del parto. Entre los ejemplos cabe citar la conjuntivitis gonocócica y por clamidias. La leche materna puede transmitir tras el nacimiento CMV, el VIH y el VHB.

Los microbios también se pueden transmitir desde un animal al ser humano provocando *zoonosis*, ya sea por contacto directo o por consumo de los productos derivados del animal, o indirectamente por un vector invertebrado.

RESUMEN

TRANSMISIÓN DE MICROBIOS

- La transmisión de las infecciones puede tener lugar por:
  - Contacto (directo e indirecto).
  - Gotículas respiratorias.
  - Vía fecal-oral.
  - Transmisión sexual.
  - Transmisión vertical desde la madre al feto o recién nacido.
  - Insectos/artrópodos vectores.
- Un patógeno puede ocasionar una infección si posee factores de virulencia que sean capaces de superar las defensas normales del huésped o si dichas defensas están comprometidas.
- Las defensas del huésped frente a la infección comprenden:
  - Piel: a través de la barrera queratinizada, el pH bajo, los ácidos grasos y la microbiota normal.
  - Aparato respiratorio: macrófagos alveolares y aclaramiento mucociliar en el epitelio bronquial, e IgA.
  - Aparato digestivo: pH ácido del estómago, moco viscoso, enzimas pancreáticas y biliares, defensinas, IgA y flora normal.
  - Aparato urogenital: lavado repetido y entorno ácido creado por la flora vaginal comensal.

CÓMO CAUSAN LA ENFERMEDAD LOS MICROORGANISMOS

Los agentes infecciosos dan lugar a la infección y al daño tisular por alguno de estos tres mecanismos:

booksmedicos.org

- Pueden contactar o entrar en las células del huésped y causar de forma directa la *muerte de las células infectadas*.
- Pueden liberar *toxinas* que matan las células a distancia, liberando enzimas que degradan los componentes tisulares o dañando los vasos sanguíneos y causando necrosis isquémica.
- Pueden inducir *respuestas inmunitarias del huésped* que, aunque se dirijan contra el invasor, pueden causar otros daños tisulares. Por tanto, las respuestas de defensa del huésped pueden ser un arma de doble filo: ayudan a vencer la infección, pero también contribuyen al daño tisular.

A continuación, se describen algunos de los mecanismos por los que virus y bacterias pueden causar daños en los tejidos del huésped.

Mecanismos de la lesión vírica

Los virus pueden dañar directamente las células del huésped entrando en ellas y reproduciéndose a expensas de sus componentes. Las manifestaciones de la infección vírica dependen en su mayor parte del tropismo del virus por determinados tipos específicos de tejidos y células. El tropismo viene influido por una serie de factores.

- *Receptores del huésped para los virus.* Los virus están recubiertos por unas proteínas de superficie que se unen con gran especificidad a unas proteínas de la superficie de las células huésped. Muchos virus entran en las células tras unirse a receptores normales en las mismas. Así, por ejemplo, la glucoproteína gp120 del VIH se liga a CD4 y CXCR4 y CCR5 en los linfocitos T y los macrófagos (v. capítulo 5). Pueden necesitarse proteasas del huésped para permitir esta unión; así, una proteasa del huésped rompe y activa la hemaglutinina del virus de la gripe.
- *Especificidad de los factores de transcripción.* La capacidad del virus de replicarse dentro de una célula determinada depende de la presencia de unos factores de transcripción específicos de estirpe que reconocen los elementos promotores y amplificadores del virus. Por ejemplo, el virus JC, que causa una leucoencefalopatía (v. capítulo 23), se replica solo en la oligodendroglía del SNC porque las secuencias promotoras y potenciadoras del ADN que regulan la expresión génica del virus están activas en las células de la glía pero no en las neuronas o en las células endoteliales.
- *Características físicas de los tejidos.* El entorno del huésped y su temperatura pueden contribuir al tropismo tisular. Por ejemplo, los enterovirus se reproducen en el intestino, en parte porque pueden resistirse a la inactivación por los ácidos, la bilis y las enzimas digestivas. Los rinovirus infectan a las células solo dentro de las vías respiratorias altas, ya que su replicación es óptima en las temperaturas más bajas que caracterizan esta zona.

Cuando el virus ha logrado entrar en las células del huésped, puede dañarlas o matarlas por una serie de mecanismos (fig. 9.7):

- *Efectos citopáticos directos.* Los virus pueden matar a las células evitando la síntesis de las macromoléculas fundamentales para el huésped, produciendo enzimas degradantes y proteínas tóxicas o induciendo apoptosis. Por ejemplo, el poliovirus bloquea la síntesis de proteínas en el huésped al inactivar la proteína de unión a la caperuza. El VHS produce proteínas que inhiben la síntesis de ADN y ARNm en la célula, así como otras proteínas que degradan el ADN del huésped. La replicación del virus también puede desencadenar la apoptosis de las células del huésped mediante mecanismos celulares intrínsecos, como perturbaciones del retículo endoplásmico durante el ensamblaje del virus, que pueden activar las caspasas que median en la apoptosis.
- *Respuestas inmunitarias antivíricas.* El sistema inmunitario puede reconocer las proteínas del virus en la superficie de las células huésped y, entonces, los linfocitos pueden atacar a las células infectadas. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) son importantes para la defensa frente a las infecciones víricas, pero también pueden ser responsables de una lesión tisular. La infección por hepatitis B causa destrucción de los hepatocitos infectados, mediada por LTC, una respuesta normal que pretende eliminar la infección.
- *Transformación de las células infectadas.* Varios virus oncógenos (p. ej., VPH, VEB) pueden estimular el crecimiento y la supervivencia de la célula por varios mecanismos, incluido el acceso al control de la maquinaria del ciclo celular, las estrategias frente a la apoptosis y la mutagenia por inserción (fenómeno en el que la inserción del ADN del virus en el genoma del huésped modifica la expresión de los genes vecinos). Los mecanismos de la transformación se describen en el capítulo 6.

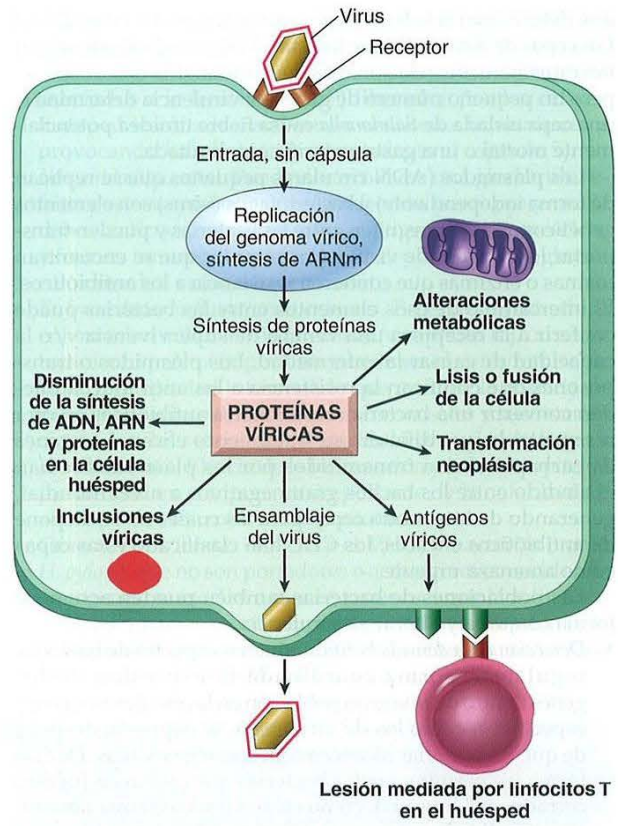


Figura 9.7 Mecanismos mediante los cuales los virus dañan las células.

Mecanismos de la lesión bacteriana

Virulencia bacteriana

El daño que provocan las bacterias en los tejidos del huésped depende de la capacidad de las bacterias de adherirse a las células del huésped, de invadir células y tejidos o de liberar toxinas. Las bacterias patógenas contienen genes de virulencia que, con frecuencia, se encuentran agrupados en cúmulos que se conocen como *islotes de patogenia*. Los genes de virulencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que determinan si la bacteria es nociva son pocos en realidad. Las cepas de *Salmonella* que infectan a los seres humanos están tan estrechamente relacionadas que forman una única especie, pero un pequeño número de genes de virulencia determina si una cepa aislada de *Salmonella* causa fiebre tifoidea potencialmente mortal o una gastroenteritis autolimitada.

Los plásmidos (ADN circulares pequeños que se replican de forma independiente) y bacteriófagos (virus) son elementos genéticos que se transmiten entre las bacterias y pueden transportar los factores de virulencia, entre los que se encuentran toxinas o enzimas que confieren resistencia a los antibióticos. El intercambio de esos elementos entre las bacterias puede conferir a la receptora una ventaja de supervivencia y/o la capacidad de causar la enfermedad. Los plásmidos o transposones que codifican la resistencia a los antibióticos pueden convertir una bacteria sensible a los antibióticos en otra resistente, lo que dificulta su tratamiento eficaz. Los genes de carbapenemasa transmitidos por los plásmidos se han extendido entre los bacilos gramnegativos a nivel mundial, generando de este modo cepas para las cuales no se dispone de antibióticos eficaces; los CDC han clasificado estas cepas como amenaza urgente.

Las poblaciones de bacterias también pueden actuar de forma conjunta y alterar su virulencia.

- *Detección de la densidad crítica.* Muchas especies de bacterias regulan de forma coordinada la expresión de los genes dentro de una gran población en la que algunos genes específicos, como los de virulencia, se expresan después de que las bacterias alcancen concentraciones altas. De esta forma, se permite que las bacterias que crecen en lugares cerrados del huésped, como en abscesos o en una neumonía consolidada, venzan las defensas del huésped. *S. aureus* regula de manera coordinada los factores de virulencia al secretar *péptidos autoinductores*. La concentración de estos péptidos aumenta a medida que las bacterias crecen y se estimula la producción de exotoxinas.
- *Biopelículas.* Las comunidades de bacterias pueden vivir dentro de una capa viscosa de polisacáridos extracelulares que se adhieren a los tejidos del huésped o a dispositivos como catéteres intravasculares y prótesis articulares. Las biopelículas hacen que las bacterias sean inaccesibles a los mecanismos inmunitarios efectores y aumentan su resistencia a los fármacos antimicrobianos. La formación de la biopelícula parece ser importante para la persistencia y la recidiva de algunas infecciones, como la endocarditis bacteriana, las infecciones de prótesis articulares y las infecciones respiratorias en personas con fibrosis quística.

Adherencia bacteriana a las células del huésped

Las moléculas de la superficie bacteriana que se unen a las células o a la matriz extracelular del huésped se denominan *adhesinas*. Hay varias estructuras de superficie implicadas en la adhesión de varias bacterias (v. fig. 9.2). *S. pyogenes* posee una proteína F y ácido teicoico que se proyectan desde su pared celular para unirse a la fibronectina en la superficie de las células huésped y en la matriz extracelular. Otras bacterias disponen en sus superficies de unas proteínas filamentosas llamadas *fimbrias*. Los tallos de las fimbrias mantienen su estructura, mientras que los aminoácidos de las puntas varían y determinan la especificidad de la unión de las bacterias. Las cepas de *E. coli* que causan infecciones del aparato urogenital expresan de manera exclusiva un pelo o fimbria P que se une a la estructura Gal(α1-4)Gal que expresan las células uroteliales. Las fimbrias de la bacteria *N. gonorrhoeae* median en la adherencia de las mismas a las células huésped y también son objetivo de la respuesta de anticuerpos del huésped. La variación antigénica que afecta a los antígenos expresados en las fimbrias es un importante mecanismo mediante el cual *N. gonorrhoeae* escapa de la respuesta inmunitaria.

Toxinas bacterianas

Cualquier componente bacteriano que contribuya a la enfermedad se puede considerar una toxina. Las toxinas se subclasifican como endotoxinas, que son componentes de las células bacterianas, o exotoxinas, que son proteínas que son secretadas por las bacterias.

La *endotoxina bacteriana* es un lipopolisacárido (LPS) que forma parte de la membrana exterior de las bacterias gramnegativas (v. fig. 9.2). Los LPS cuentan con un anclaje formado por un ácido graso de cadena larga que se denomina *lípido A*, conectado a una cadena de glúcido central. La estructura de ambos es muy parecida en todas las bacterias gramnegativas. Unida al glúcido central se encuentra una cadena variable de hidratos de carbono (antígeno O), que se emplea para realizar el serotipado las cepas de bacterias y facilitar el diagnóstico. El lípido A se une a CD14 en la superficie de los leucocitos del huésped y, a continuación, el complejo se une al receptor 4 de tipo *Toll*, un receptor de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato que transmite señales que promueven la activación celular y las respuestas inflamatorias. Las respuestas al LPS pueden ser beneficiosas o nocivas para el huésped. En el primer caso, el LPS activa la inmunidad protectora a través de la inducción de citocinas y agentes quimiotácticos (quimiocinas) importantes. Además, aumenta la expresión de moléculas coestimuladoras que potencian la activación de los linfocitos T. Sin embargo, las concentraciones altas del LPS son importantes en el desarrollo del shock séptico, la coagulación intravascular diseminada y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, principalmente mediante la inducción de concentraciones excesivas de citocinas como el factor de necrosis tumoral (v. capítulo 4).

Las *exotoxinas* son proteínas secretadas que provocan lesión celular y enfermedad. Se pueden clasificar en amplias categorías en función de su mecanismo y lugar de acción.

- *Enzimas.* Las bacterias secretan enzimas (proteasas, hialuronidasas, coagulasas y fibrinolisinas) que actúan en sus sustratos respectivos *in vitro*, pero cuya función en la enfermedad se conoce solo en algunos casos. Por ejemplo, las toxinas exfoliantes son proteasas producidas por *S. aureus* que escinden las proteínas que mantienen unidos a los queratinocitos, haciendo que la epidermis se desprenda de su capa de piel más profunda.
- *Toxinas A-B: toxinas que alteran la señalización intracelular o las vías reguladoras.* Las toxinas con dos componentes disponen de un componente activo (A) con actividad enzimática, y un componente de unión (B) que se une a los receptores de la superficie celular y libera la proteína A en el citoplasma celular. El efecto de esas toxinas depende de la especificidad de unión del dominio B y de las vías celulares que afecte el dominio A. Son muchas las bacterias que elaboran las toxinas A-B, como *Bacillus anthracis*, *V. cholerae* y *Corynebacterium diphtheriae*. El mecanismo de acción de la toxina A-B del carbunco se conoce perfectamente (fig. 9.8). Esta toxina cuenta con dos componentes A alternativos, factor de edema (EF) y factor letal (LF), que entran en las células después de unirse al componente B y cada componente A media efectos patológicos específicos.
- Los *superantígenos* estimulan una cantidad muy importante de linfocitos T al unirse a las porciones conservadas del receptor de linfocitos T, con lo que provocan la proliferación masiva de linfocitos T y la liberación de citocinas. Las concentraciones altas de estas últimas causan la fuga capilar y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

booksmedicos.org

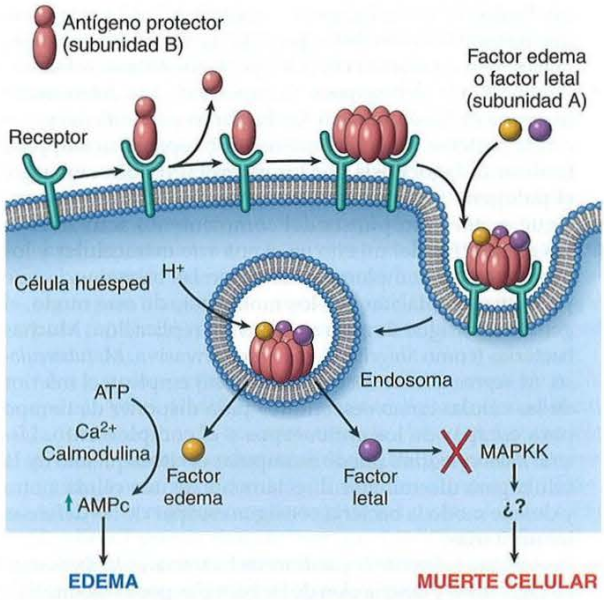


Figura 9.8 Mecanismo de acción de las exotoxinas del carbunco. La subunidad B, también denominada *antígeno protector*, se une al receptor de la superficie celular, es escindida por una proteasa del huésped y forma un heptámero. Tres subunidades A del factor edema (EF) o del factor letal (LF) se unen al heptámero B, entran en la célula y se liberan en el citoplasma. El EF se une al calcio y a la calmodulina para formar una adenilato ciclasa que aumenta el contenido de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular y provoca la salida de agua y edema intersticial. El LF es una proteasa que destruye las cinasas de cinasa proteína activadas por mitógenos (MAPKK), con lo que provoca la muerte celular. Obsérvese que cada subunidad B se une a EF o LF, pero no a ambas (como se muestra para simplificar el esquema). *(Adaptado de Mourez M, Lacy DB, Cunningham, K, et al: 2011: A year of major advances in anthrax toxin research.* Trends Microbiol *10:287, 2002.)*

(v. capítulo 4). Los superantígenos elaborados por *S. aureus* y *S. pyogenes* dan lugar a un síndrome de shock tóxico.

- Las *neurotoxinas* producidas por *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani* inhiben la liberación de neurotransmisores y provocan parálisis. Esas toxinas no matan a las neuronas, sino que los dominios A escinden las proteínas implicadas en la secreción de los neurotransmisores en la unión sináptica. El tétanos y el botulismo pueden desembocar en muerte por insuficiencia respiratoria debida a la parálisis de los músculos torácicos y diafragmáticos.
- Las *enterotoxinas* afectan al tubo digestivo causando efectos variados como náuseas y vómitos *(S. aureus)*, diarrea acuosa voluminosa *(V. cholerae)* y diarrea sanguinolenta *(C. difficile)*.

Efectos nocivos de las respuestas inmunitarias del huésped

Como ya hemos mencionado, en ocasiones la respuesta inmunitaria del huésped a los microbios puede ser la causa de la lesión tisular. A continuación se enumeran unos pocos ejemplos de los tipos y mecanismos lesionales:

- *Inflamación granulomatosa.* La infección por *M. tuberculosis* produce una respuesta de hipersensibilidad tardía con formación de granulomas, que secuestran los bacilos e impiden su diseminación, pero también ocasiona lesiones tisulares (necrosis caseosa) y fibrosis.
- *Inflamación mediada por linfocitos T.* Las lesiones secundarias a la infección por el VHB y el VHC de los hepatocitos se deben principalmente a la respuesta inmunitaria frente a los hepatocitos infectados y no a los efectos citopáticos del virus.
- *Inflamación inmunitaria innata.* Los receptores de reconocimiento de patrones se unen a los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMP) y los patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP) liberados por las células huésped lesionadas, activando el sistema inmunitario y provocando inflamación (comentado en el capítulo 5).
- *Inmunidad humoral.* Puede desarrollarse una glomerulonefritis postestreptocócica tras la infección por *S. pyogenes*. Se debe a anticuerpos que se unen a antígenos estreptocócicos y forman inmunocomplejos que se depositan en los glomérulos renales, causando una nefritis.
- *Enfermedades inflamatorias crónicas.* En el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal (v. capítulo 15), un acontecimiento precoz importante puede ser el compromiso de la barrera epitelial intestinal, lo que permite la entrada de microbios tanto patógenos como comensales y sus interacciones con las células inmunitarias locales, dando lugar a la inflamación. El ciclo de la inflamación y la lesión epitelial pueden ser un componente importante de la enfermedad, al ocupar los microbios una posición central.
- *Cáncer.* Virus (como el VHB y el VHC) y bacterias (como *H. pylori*), que no son portadores o activadores conocidos de oncogenes, se asocian a cáncer; parece ser que la activación de la inflamación crónica que provocan esos microbios y la consiguiente regeneración tisular constituyen un terreno fértil para el desarrollo del cáncer (v. capítulo 6).

RESUMEN

CÓMO CAUSAN LA ENFERMEDAD LOS MICROORGANISMOS

- Las enfermedades causadas por los microbios implican una interrelación entre la virulencia microbiana y las respuestas del huésped.
- Los agentes infecciosos pueden causar muerte o disfunción de las células, interaccionando directamente con ellas.
- La lesión puede deberse a la liberación local o sistémica de productos bacterianos, incluidas endotoxinas (LPS), exotoxinas o superantígenos, combinada con la respuesta inmunitaria.
- La ausencia de una respuesta inmunitaria puede reducir el daño inducido por algunas infecciones y, por el contrario, el compromiso inmunitario puede permitir la expansión no controlada de infecciones oportunistas que pueden causar directamente la lesión.
- Algunas enfermedades crónicas inmunitarias e inflamatorias y el cáncer se han asociado a microorganismos específicos.

EVASIÓN INMUNITARIA POR LOS MICROBIOS

Las respuestas inmunitarias humorales y celulares que protegen al huésped de la mayoría de las infecciones se comentan en el capítulo 5. No resulta sorprendente que los microorganismos hayan desarrollado muchos métodos para resistirse al sistema inmunitario y evadirlo (fig. 9.9). Esos mecanismos de escape de la respuesta inmunitaria son determinantes importantes de la virulencia y la patogenia microbiana.

- *Variación antigénica.* Los anticuerpos neutralizantes frente a antígenos microbianos bloquean la capacidad de los microbios de infectar las células y reclutar a las células inmunitarias para destruir los patógenos. Para evitar ser reconocidos, los microbios emplean muchas estrategias que implican mecanismos genéticos orientados a generar variación antigénica. La baja fidelidad de las ARN polimerasas víricas (virus VIH y de la gripe) y la reselección de genomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

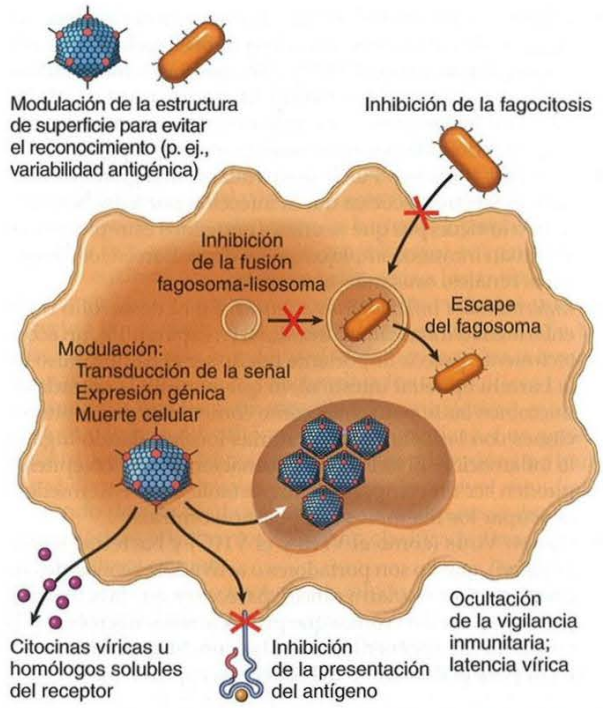


Figura 9.9 Exposición general de los mecanismos que utilizan los patógenos víricos y bacterianos para evadir la inmunidad innata y adaptativa. *(Modificado con autorización a partir de Finlay B, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens.* Cell *124:767–782, 2006.)*

víricos (virus de la gripe) generan variación antigénica en los virus (tabla 9.7). Las especies de *Borrelia* cambian sus antígenos de superficie mediante reordenamiento genético. Las especies de *Trypanosoma* presentan muchos genes para su antígeno mayor de superficie, VSG, y pueden modificar la expresión de esta proteína de superficie. Existen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* distintos, cada uno con un polisacárido capsular diferente.

- *Modificación de las proteínas de superficie.* Los péptidos antimicrobianos catiónicos del huésped, como las defensinas, catelicidinas y trombocidinas, representan una importante defensa inicial frente a los microbios invasores. Estos péptidos se unen a la membrana de la bacteria y forman poros, destruyéndola por lisis osmótica. Los patógenos bacterianos (especies de *Shigella, S. aureus*) evitan ser destruidos mediante la elaboración de moléculas de superficie que resisten la unión de los péptidos antimicrobianos o que inactivan o regulan a la baja los péptidos antimicrobianos.
- *Superación a los anticuerpos y el complemento.* Las defensas del huésped incluyen revestir las bacterias con anticuerpos o con la proteína del complemento C3b (opsonización) para facilitar la fagocitosis por los macrófagos. Sin embargo, el patógeno intracelular facultativo *M. tuberculosis* consigue evitar la respuesta del complemento activando la vía alternativa del mismo en el entorno extracelular y los productos del complemento revisten las bacterias, lo que permite su captación por los monocitos; de este modo, el germen consigue llegar a su lugar de replicación. Muchas bacterias (como *Shigella, E. coli* enteroinvasiva, *M. tuberculosis, M. leprae, S. enterica* serotipo Typhi) emplean el interior de las células como «escondite» para disponer de tiempo para escapar de los anticuerpos y el complemento. *Listeria monocytogenes* puede manipular el citoesqueleto de la célula para diseminarse directamente de una célula a otra y de este modo la bacteria consigue escapar de las defensas inmunitarias.
- *Resistencia a la fagocitosis y destrucción bacteriana en los fagosomas.* La fagocitosis y destrucción de las bacterias por los neutrófilos y macrófagos es una defensa fundamental del huésped frente a las bacterias extracelulares. La cápsula de hidratos de carbono en la superficie de muchas bacterias que ocasionan neumonías o meningitis (*S. pneumoniae, Neisseria meningitidis, H. influenzae*) las hace más virulentas porque impide la fagocitosis de las mismas por los neutrófilos. Entre las proteínas de superficie que inhiben la fagocitosis se incluyen las proteínas A *(S. aureus)* y M *(S. pyogenes)*. Los macrófagos suelen destruir las bacterias mediante la fusión del fagosoma con el lisosoma con formación de un fagolisosoma. *M. tuberculosis* bloquea la fusión del lisosoma con el fagosoma, consiguiendo de este modo que las bacterias proliferen sin control en el interior de los macrófagos. *Legionella* elabora una proteína formadora de poros, que se llaman *listeriolisina O*, y dos fosfolipasas que degradan la membrana del fagosoma, permitiendo a las bacterias escaparse al citoplasma y evitar ser destruidas en los macrófagos. *Legionella* secreta también proteínas que modulan las GTPasas pequeñas, reguladores clave en la transmisión de señales intracelulares para modificar el flujo de sustancias dentro de la célula. Además, muchas bacterias destruyen los fagocitos, impiden su migración o reducen el estallido oxidativo.
- *Evasión del inflamasoma.* La activación del inflamasoma citosólico es una vía para las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios. Se estimula por los productos microbianos y culmina en la activación de las caspasas, que provocan la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-18 e inducen una forma de muerte celular llamada piroptosis (v. capítulo 5). La inflamación y la muerte celular limitan la virulencia y replicación de los microbios. Algunas bacterias, como *Yersinia* y *Salmonella*, expresan proteínas de virulencia que inhiben la formación del inflamasoma maduro, suprimen la activación de las caspasas, bloquean las vías de transmisión de señales necesarias para la activación del inflamasoma o limitan el acceso de otras proteínas bacterianas al mismo. Todos estos mecanismos permiten desactivar los distintos componentes de esta reacción defensa del huésped frente a los microbios.
- *Interrupción de las vías de interferón.* Los virus han desarrollado un gran número de estrategias para combatir a los interferones (IFN), que son mediadores de la defensa inicial frente a los virus. Algunos producen homólogos solubles de los receptores de IFN que se unen a los IFN secretados y bloquean su acción o producen proteínas que

Tabla 9.7 Mecanismos de variación antigénica

Mecanismo	Ejemplo	
	Agente	Enfermedad
Tasa alta de mutaciones	VIH Virus de la gripe	Sida Gripe
Redistribución genética	Virus de la gripe Rotavirus	Gripe Diarrea
Reordenamiento genético (p. ej., recombinación y conversión génicas, inversión específica del locus)	*Borrelia burgdorferi* *Neisseria gonorrhoeae* Especies de *Trypanosoma* Especies de *Plasmodium*	Enfermedad de Lyme Gonorrea Enfermedad del sueño africana Paludismo
Gran diversidad de serotipos	Rinovirus *Streptococcus pneumoniae*	Resfriado Neumonía, meningitis

booksmedicos.org

inhiben la transmisión de señales JAK/STAT distales a los receptores de IFN. RIG-I (proteína del gen I de la ARN helicasa inducible por ácido retinoico) es un receptor de reconocimiento de patrón citoplásmico del huésped para los virus ARN bicatenarios intracelulares. RIG-I inhibe la transmisión de señales por el receptor, bloqueando de este modo la vía distal de IFN y superando las defensas del huésped. Algunos virus codifican en sus genomas homólogos de citocinas, quimiocinas o sus receptores que se comportan como antagonistas competitivos para inhibir la respuesta inmunitaria. Por último, los virus han generado estrategias para bloquear la apoptosis, que dan a los virus tiempo para replicarse, persistir o transformar la célula huésped infectada.

- *Menor reconocimiento por los linfocitos T.* Los virus de ADN (p. ej., VHS, CMV o VEB) pueden ligarse o modificar la localización de las proteínas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), alterando la presentación de péptidos a los linfocitos citotóxicos CD8+. Aunque la regulación a la baja de las moléculas del CPH de clase I puede determinar que las células infectadas por virus se conviertan en dianas de los linfocitos NK, los virus del herpes también expresan homólogos de CPH de clase I que se comportan como señuelos que se unen a los receptores inhibidores en los linfocitos NK. Los virus del herpes pueden antagonizar las moléculas del CPH de clase II para conseguir su degradación, alterando de este modo la presentación de antígenos a los linfocitos T colaboradores CD4+. Los virus también pueden infectar a los leucocitos y alterar de forma directa su función (p. ej., VIH infecta los linfocitos T CD4+, los macrófagos y las células dendríticas).

RESUMEN

EVASIÓN INMUNITARIA POR LOS MICROBIOS

Después de saltarse las barreras tisulares del huésped, los microorganismos infecciosos deben evadir también los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos del huésped si quieren tener éxito en su proliferación y en la transmisión al siguiente huésped. Los procedimientos que utilizan son los siguientes:

- Variación antigénica.
- Anticuerpos inactivadores o complemento.
- Resistencia a la fagocitosis (p. ej., produciendo una cápsula).
- Evasión del fagosoma.
- Latencia vírica.
- Supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped (p. ej., inhibiendo la presentación del antígeno e interrumpiendo las vías de interferón).

ESPECTRO DE RESPUESTAS INFLAMATORIAS ANTE LA INFECCIÓN

Al contrario de lo que sucede con la inmensa diversidad molecular de los microbios, los patrones morfológicos de las respuestas tisulares a los microbios son limitados, al igual que los mecanismos que dirigen esas respuestas. Por tanto, muchos patógenos producen patrones de reacción parecidos y solo algunas características son exclusivas o patognomónicas de un microorganismo en particular, lo que complica todavía más el reto del diagnóstico histopatológico.

La interacción entre el microbio y el huésped determina las principales características histológicas de la respuesta frente a los mismos. La reacción tisular ante las infecciones sigue cinco patrones histológicos principales: supurada, mononuclear/granulomatosa, citopático-citoproliferativa, necrosis e inflamación crónica/cicatrización. La inflamación supurativa se trata en el capítulo 3.

Inflamación mononuclear y granulomatosa

Los infiltrados intersticiales difusos, predominantemente mononucleares, son una característica habitual de todos los procesos inflamatorios crónicos, pero a veces aparecen de forma aguda en respuesta a virus, a bacterias intracelulares o a parásitos intracelulares. Además, las espiroquetas y algunos helmintos también provocan inflamación crónica. La eosinofilia puede ser llamativa en algunas infecciones por helmintos.

MORFOLOGÍA

Qué célula mononucleada predomine dentro de una lesión inflamatoria dependerá de la respuesta inmunitaria del huésped ante el microorganismo. Por ejemplo, los linfocitos predominan en la infección por el VHB (fig. 9.10A), mientras que las células plasmáticas son frecuentes en las lesiones primarias y secundarias de la sífilis (fig. 9.10B). La presencia de esas células linfoides refleja las respuestas inmunitarias mediadas por células frente al patógeno o frente a las células infectadas por el patógeno. La inflamación granulomatosa es una forma característica de inflamación mononuclear que habitualmente aparece en presencia de agentes infecciosos que son resistentes a la erradicación, a pesar de lo cual son capaces de estimular una respuesta potente de la inmunidad mediada por linfocitos T (p. ej., *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, huevos de esquistosoma). La inflamación granulomatosa (v. capítulo 3) se caracteriza por la acumulación de macrófagos activados que se denominan células epitelioides, que se pueden fusionar para formar células gigantes. En algunos casos, hay un área central de necrosis caseosa (fig. 9.10C).

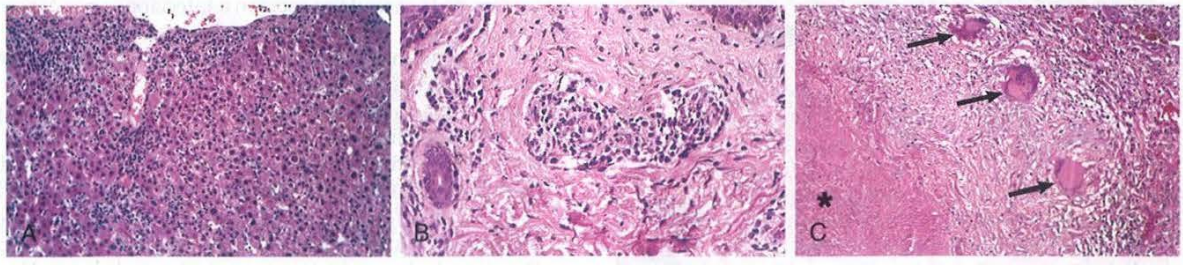


Figura 9.10 Inflamación mononuclear y granulomatosa. (A) Hepatitis vírica aguda, caracterizada por un infiltrado predominantemente linfocítico. (B) Sífilis secundaria de la dermis con infiltrado linfoplasmocítico perivascular y proliferación endotelial. (C) Inflamación granulomatosa en respuesta a tuberculosis. Obsérvese la zona de caseificación *(asterisco)*, que normalmente forma el centro del granuloma, con un margen circundante de macrófagos epitelioides activados, algunos de los cuales se han fusionado para dar lugar a células gigantes *(flechas)*; a su vez, este borde está rodeado por una zona de linfocitos T activados. Esta imagen de gran aumento resalta las características histológicas. La respuesta granulomatosa típica adopta la forma de una esfera tridimensional que contiene el microorganismo agresor en la zona central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Reacción citopático-citoproliferativa

Las reacciones citopático-citoproliferativas normalmente se deben a virus. Las lesiones se caracterizan por necrosis o proliferación celular, normalmente con células inflamatorias escasas.

MORFOLOGÍA

Algunos virus se replican dentro de las células y elaboran agregados víricos que son visibles como cuerpos de inclusión (p. ej., virus del herpes o adenovirus) o inducen células que se fusionan y forman células multinucleadas, llamadas *policariones* (p. ej., virus del sarampión o virus del herpes) (v. fig. 9.1). El daño focal de las células en la piel puede condicionar que las células epiteliales se acaben desprendiendo y formen ampollas. Algunos virus pueden hacer que las células epiteliales proliferen (p. ej., verrugas venéreas causadas por el VPH o pápulas umbilicadas de molusco contagioso causadas por poxvirus). Por último, los virus pueden contribuir al desarrollo de las neoplasias malignas (v. capítulo 6).

Necrosis tisular

Clostridium perfringens y otros microorganismos que secretan toxinas potentes pueden causar una necrosis tan rápida e intensa que el daño tisular es la característica dominante.

MORFOLOGÍA

Al contener pocas células inflamatorias, las lesiones necróticas parecen infartos con alteración o pérdida de la tinción nuclear basófila y conservación de los perfiles celulares. A menudo los clostridios son patógenos oportunistas que se introducen en el tejido muscular a través de un traumatismo penetrante o a partir de una infección intestinal en un huésped con neutropenia. De igual modo, el parásito *E. histolytica* provoca la aparición de úlceras en el colon y abscesos hepáticos caracterizados por la destrucción tisular extensa y necrosis por licuefacción sin infiltrado inflamatorio prominente. Por mecanismos que son totalmente diferentes, los virus pueden causar una necrosis diseminada de las células huésped asociada a inflamación, como se demuestra, por ejemplo, por la destrucción de los lóbulos temporales en el cerebro por el VHS o del hígado por el VHB. Las potentes exotoxinas de *C. diphtheriae* producen necrosis del epitelio laríngeo, forman seudomembranas constituidas por células necróticas en el seno de un exudado fibrinoso y pueden ocasionar asfixia.

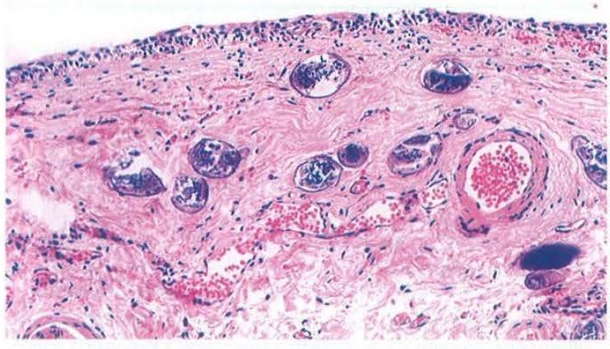


Figura 9.11 Infección por *Schistosoma haematobium* de la vejiga, con numerosos huevos calcificados y una cicatrización extensa.

Inflamación crónica y cicatrización

Muchas infecciones provocan la inflamación crónica, que se puede resolver con la curación completa o con una cicatrización amplia.

MORFOLOGÍA

En ocasiones, una respuesta cicatricial exuberante es la causa principal de la disfunción. Por ejemplo, los huevos de esquistosoma causan fibrosis «en cañería» del hígado o fibrosis de la pared vesical (fig. 9.11). *M. tuberculosis* provoca pericarditis fibrosa constrictiva. La infección crónica por el VHB puede dar lugar a una cirrosis hepática, en la que los tabiques fibrosos densos rodean los nódulos de regeneración de los hepatocitos.

Los patrones de reacciones tisulares que acabamos de describir sirven de orientación útil a la hora de analizar las características microscópicas de los procesos infecciosos, pero, en la práctica, cabe recordar que, a menudo, se producen varios tipos de reacciones al mismo tiempo en el huésped. Por ejemplo, el pulmón de un paciente con sida puede estar infectado por CMV, que causa cambios citolíticos y, al mismo tiempo, por *Pneumocystis*, que provoca inflamación intersticial. También pueden verse patrones similares de inflamación en las respuestas tisulares a los agentes físicos o químicos y en otras afecciones inflamatorias de causa desconocida. Por último, la ausencia de la respuesta inflamatoria en las personas con compromiso inmunitario elimina algunas de las pistas histológicas sobre el posible origen de los microorganismos infectantes. Dada la posibilidad de infecciones mixtas y/o ausencia de respuesta del huésped, es esencial obtener más pruebas de la infección además del estudio anatomopatológico para poder establecer un diagnóstico definitivo.

Infecciones en personas con inmunodeficiencias

En caso de defectos hereditarios o adquiridos de la inmunidad (v. capítulo 5), a menudo se deteriora solo una parte del sistema inmunitario, lo que hace que las personas afectadas sean sensibles a tipos concretos de infecciones.

- Los pacientes con carencias de anticuerpos, como en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, contraen infecciones bacterianas graves por bacterias extracelulares y algunas infecciones víricas (rotavirus y enterovirus).
- Los pacientes con defectos de linfocitos T son sensibles a infecciones con patógenos intracelulares, principalmente virus y algunos parásitos.
- Los sujetos con carencias de los componentes iniciales de la cascada del complemento son particularmente sensibles a infecciones por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, mientras que las carencias de los componentes tardíos de la cascada se asocian a infecciones por *Neisseria*.
- Las carencias funcionales de neutrófilos provocan un aumento de infecciones por *S. aureus*, algunas bacterias gramnegativas y hongos.
- Las personas que tienen carencias hereditarias de componentes específicos de la inmunidad innata y adaptativa a veces muestran una susceptibilidad selectiva frente a ciertas infecciones. Esos patrones demuestran la función esencial de diferentes moléculas como mediadores de la inmunidad protectora ante microorganismos específicos. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones de las moléculas de señalización distales de varios TLR son propensos a presentar enfermedades por bacterias piógenas, en particular por *S. pneumoniae*. El deterioro de la respuesta de

booksmedicos.org

TLR3 se asocia a encefalitis por el VHS en la infancia. Los defectos hereditarios de la inmunidad mediada por IL-17 (como mutaciones de STAT3, un factor de transcripción necesario para la producción de linfocitos Th17) se asocian a candidiasis mucocutánea crónica.

Las inmunodeficiencias adquiridas tienen distintas causas, siendo la más conocida la infección por el VIH, que causa el sida (v. capítulo 5). El VIH infecta y mata a linfocitos T CD4+ colaboradores, lo que provoca una inmunodepresión intensa con aparición de muchas infecciones. Otras causas de inmunodeficiencia son la presencia de procesos infiltrantes que suprimen la función de la médula ósea (p. ej., leucemia), la administración de fármacos inmunodepresores (como los utilizados para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunitarias) y el trasplante de células madre hematopoyéticas. Los trastornos de sistemas de órganos ajenos al sistema inmunitario también pueden hacer que los pacientes sean más sensibles a la enfermedad debida a microorganismos específicos. Los pacientes con fibrosis quística y alteraciones del aclaramiento respiratorio suelen sufrir procesos infecciosos en los que predomina *Pseudomonas aeruginosa*. La ausencia de la función esplénica en personas con drepanocitosis las hace sensibles a la infección por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae*. Las quemaduras destruyen la piel, con lo que eliminan esta barrera para los microbios y permiten la infección por patógenos como *P. aeruginosa*. Por último, la desnutrición altera las defensas inmunitarias.

MORFOLOGÍA

Los pacientes con defectos de anticuerpos, complemento o neutrófilos pueden adquirir infecciones bacterianas locales graves que no dan lugar a infiltrados neutrófilos importantes. Puede que en estos pacientes la histología no permita sospechar la identidad de los microorganismos identificados mediante cultivo o con técnicas especiales. Aunque pueden quedar muchos restos de los efectos citopáticos víricos (p. ej., fusión celular o inclusiones) (v. fig. 9.1), las infecciones víricas de huéspedes inmunodeprimidos no siempre activan la respuesta inflamatoria mononucleada que cabría esperar. En los pacientes con sida que no tienen linfocitos T colaboradores y que, por tanto, no pueden organizar las respuestas celulares normales, los microorganismos no provocan la inflamación granulomatosa (p. ej., complejo *M. avium*) como harían en otras personas (fig. 9.12).

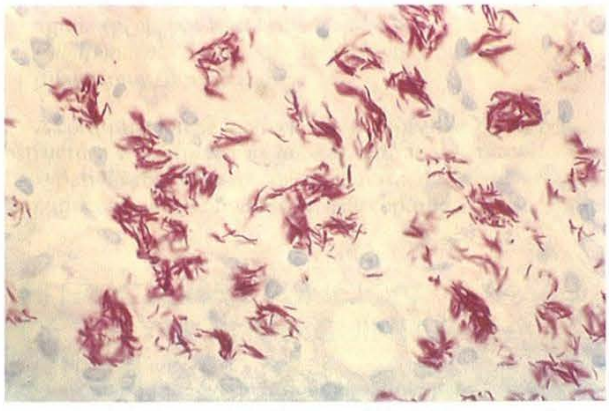


Figura 9.12 La respuesta granulomatosa del huésped no se produce en ausencia de una inmunidad mediada por linfocitos T adecuada. Infección por *Mycobacterium avium* en una biopsia duodenal de un paciente con sida, que muestra la infección intracelular masiva de macrófagos por microorganismos acidorresistentes (filamentos rosas en la tinción acidorresistente). Las bacterias intracelulares persisten e incluso proliferan dentro de los macrófagos, ya que no existen los linfocitos T adecuados que organicen la respuesta granulomatosa. *(Por cortesía de la Dra. Arlene Sharpe, Department of Microbiology and Immunology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)*

RESUMEN

PATRONES DE RESPUESTA DEL HUÉSPED A LOS MICROBIOS

- En las personas normales (inmunocompetentes), los patrones de respuesta del huésped son bastante típicos de cada clase de microbios y a partir de ellos se puede deducir el posible microorganismo causante.
- La inflamación supurada con neutrófilos abundantes es típica de infecciones con bacterias de todo tipo (bacterias «piógenas») y algunos hongos.
- Los infiltrados de células mononucleadas son frecuentes en muchas infecciones crónicas y en algunas víricas agudas.
- La inflamación granulomatosa es característica de la infección por *M. tuberculosis* y algunos hongos.
- Las lesiones citopáticas y proliferativas se deben a algunos virus.
- Se produce necrosis por toxinas que dañan el tejido elaboradas por microbios como *C. perfringens*.
- La inflamación crónica y la cicatrización representan la vía final común de muchas infecciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al: Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections, *Clin Microbiol Rev* 27:490, 2014. *[Una revisión muy útil de los diversos métodos existentes para la detección en el laboratorio de las infecciones por hongos.]*

Belkaid Y, Segre JA: Dialogue between skin microbiota and immunity, *Science* 346:954, 2014. *[Excelente revisión sobre la interacción entre la microbiota cutánea y el sistema inmunitario.]*

Bennett E, Dolan R, Blaser MJ: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2014, Elsevier Saunders. *[Exhaustivo trabajo de referencia en enfermedades infecciosas, que incluye magníficas secciones sobre la patogenia microbiana.]*

Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT: Pyroptosis: host cell death and inflammation, *Nat Rev Microbiol* 7:99, 2010. *[Buena introducción al inflamasoma y la piroptosis, incluida su implicación en la respuesta frente a las infecciones.]*

Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al: Molecular mechanisms of antibiotic resistance, *Nat Rev Microbiol* 13:42, 2015. *[Revisión bien redactada y accesible de nivel introductorio.]*

Buchan BW, Ledeboer NA: Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory, *Clin Microbiol Rev* 27:783, 2014. *[Revisión actualizada sobre las tecnologías emergentes en microbiología clínica.]*

Cadwell K: The virome in host health and disease, *Immunity* 42:805, 2015. *[Buena introducción a esta área emergente, que incluye un comentario sobre las interacciones entre el viroma y otros componentes de la microbiota.]*

Dantas G, Sommer MO, Degnan PH, et al: Experimental approaches for defining functional roles of microbes in the human gut, *Annu Rev Microbiol* 67:459, 2013. *[Corta y reflexiva revisión sobre los métodos experimentales para la investigación en microbiología.]*

Galán JE, Lara-Tejero M, Marlovits TC, et al: Bacterial type III secretion systems: specialized nanomachines for protein delivery into target cells, *Annu Rev Microbiol* 68:415, 2014. *[Revisión de la estructura y el mecanismo de los sistemas de secreción de tipo III.]*

Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al: Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future, *Clin Microbiol Rev* 28:871, 2015. *[Aborda la importancia de la cápsula en la patogenia y las vacunas y los métodos de tipado capsular.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Goo E, An JH, Kang Y, et al: Control of bacterial metabolism by quorum sensing, *Trends Microbiol* 23:567, 2015. *[Revisión de esta área de estudio emergente, centrada en los bacilos gramnegativos no entéricos.]*

Hobley L, Harkins C, MacPhee CE, et al: Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes, *FEMS Microbiol Rev* 39:649, 2015. *[Revisión exhaustiva sobre la estructura de la biopelícula.]*

Jorgensen JH, Pfaller MA: *Manual of clinical microbiology*, ed 11, Washington, DC, 2015, ASM Press. *[Libro de texto exhaustivo sobre microbiología clínica con un nivel avanzado.]*

Jucker M, Walker LC: Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases, *Nature* 501:45, 2013. *[Corta revisión sobre los priones y otras proteínas capaces de autopropagación.]*

Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, et al: Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease, *Annu Rev Microbiol* 68:217, 2014. *[Revisión actualizada sobre los mecanismos mediante los cuales los antibióticos aumentan la vulnerabilidad frente a algunas enfermedades.]*

Khabbaz RF, Moseley RR, Steiner RJ, et al: Challenges of infectious diseases in the USA, *Lancet* 384:53, 2014. *[Revisión corta, pero exhaustiva, sobre los actuales retos planteados por las enfermedades infecciosas en EE. UU.]*

Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, et al: Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology, *Clin Microbiol Rev* 28:208, 2015. *[Revisión exhaustiva sobre la utilidad de los cultivos bacterianos.]*

Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, et al: Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment, *Clin Microbiol Rev* 27:949, 2014. *[Revisión de los actuales retos causados por enfermedades emergentes o descuidadas en los países en vías de desarrollo.]*

Nash AA, Dalziel RG, Fitzgerald JR: *Mims' pathogenesis of infectious disease*, ed 6, San Diego, 2015, Academic Press. *[Texto clásico exhaustivo y bien redactado.]*

Okumura CY, Nizet V: Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive gram-positive bacterial pathogens, *Annu Rev Microbiol* 68:439, 2014. *[Magnífica revisión sobre este complejo tema.]*

Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, et al: Emerging role of Zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes, *Clin Microbiol Rev* 29:659, 2016. *[Revisión sobre la importancia creciente del virus del Zika en las malformaciones cerebrales congénitas.]*

Safronetz D, Feldmann H, de Wit E: Birth and pathogenesis of rogue respiratory viruses, *Annu Rev Pathol* 10:449, 2015. *[Revisión de las enfermedades respiratorias zoonóticas, que resalta la patogenia.]*

Sommer F, Backhed F: The gut microbiota—masters of host development and physiology, *Nat Rev Microbiol* 11:227, 2013. *[Excelente introducción a la microbiota intestinal y su importancia en el desarrollo de la respuesta inmunitaria.]*

Wlodarska M, Johnston JC, Gardy JL, et al: A microbiological revolution meets an ancient disease: improving the management of tuberculosis with genomics, *Clin Microbiol Rev* 28:523, 2015. *[Buen ejemplo de la importancia de la tendencia actual a secuenciar todo el genoma bacteriano en el diagnóstico clínico.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 10

Vasos sanguíneos

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Estructura y función de los vasos sanguíneos 361
Organización vascular 362
Células endoteliales 363
Células musculares lisas vasculares 364
Anomalías congénitas 364
Regulación de la presión arterial 364
Enfermedad vascular hipertensiva 366
Epidemiología de la hipertensión 366
Mecanismos de la hipertensión esencial 367
Respuesta de la pared vascular a la lesión 368
Engrosamiento de la íntima: respuesta estereotipada a la lesión vascular 368
Arterioesclerosis 369
Ateroesclerosis 369
Epidemiología de la ateroesclerosis 370
Consecuencias clínico-patológicas de la ateroesclerosis 376
Aneurismas y disecciones 378
Aneurisma de la aorta abdominal 379
Aneurisma aórtico torácico 380
Disección aórtica 380
Vasculitis 382
Vasculitis no infecciosa 382
Vasculitis infecciosa 389
Trastornos por hiperreactividad de los vasos sanguíneos 390
Fenómeno de Raynaud 390
Vasoespasmo de los vasos miocárdicos 390
Venas y vasos linfáticos 390
Venas varicosas de las extremidades 390
Varicosidades en otras localizaciones 390
Tromboflebitis y flebotrombosis 391
Síndromes de las venas cavas superior e inferior 391
Linfangitis y linfoedema 391
Tumores 391
Tumores y afecciones de tipo tumoral benignos 392
Tumores de grado intermedio (límite) 394
Tumores malignos 396
Patología de la intervención vascular 397
Implantación de prótesis endovasculares 397
Sustitución vascular 397

Las enfermedades vasculares son responsables de algunas de las dolencias más frecuentes y mortales que afectan a la humanidad. Aunque la mayoría de los trastornos con trascendencia clínica se deben a lesiones arteriales, las patologías venosas también causan estragos. La enfermedad vascular se desarrolla por dos mecanismos principales:

- *Estenosis* u *obstrucción completa* de la luz del vaso, que se produce de forma progresiva (p. ej., por ateroesclerosis) o aguda (p. ej., por trombosis o embolia).
- *Debilitamiento* de las paredes del vaso, que provocan su dilatación y/o rotura.

A continuación se incluye una perspectiva general de la estructura y la función de las estructuras vasculares, como base para la comprensión de las enfermedades de los vasos sanguíneos que se comentan en este capítulo.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Los vasos sanguíneos son fundamentalmente tubos constituidos por células musculares lisas (CML) y matriz extracelular (MEC) con una superficie interna luminal revestida por una capa continua de células endoteliales (CE). Sin embargo, la cantidad relativa de MEC y CML y las propiedades de las CE varían mucho según el territorio vascular del que se trate para adaptarse a las necesidades funcionales propias del mismo (fig. 10.1). Para adaptarse al flujo pulsátil y la presión arterial alta, las paredes *arteriales* son más gruesas que las venosas y se rodean de varias capas de CML que las refuerzan. Cuando las arterias se van estrechando hasta llegar a *arteriolas*, la relación entre el espesor de la pared y el diámetro luminal aumenta para conseguir regular de forma más exacta la presión intravascular. Por otro lado, las *venas* son vasos de pared delgada distensibles con una elevada capacitancia. Para facilitar la difusión máxima, los *capilares* son básicamente una única capa de CE de revestimiento apoyadas en membrana basal.

Dado que los vasos tienen propiedades estructurales únicas, no resulta sorprendente que algunas lesiones afecten típicamente a regiones específicas de la vasculatura. Por ejemplo, la ateroesclerosis principalmente se produce en las arterias musculares de mayor tamaño, mientras que la hipertensión afecta a las arteriolas pequeñas y algunas formas específicas de vasculitis solo dañan selectivamente vasos de un determinado calibre.

Las paredes de un vaso se organizan en tres capas concéntricas: *íntima, media* y *adventicia* (v. fig. 10.1). Esas capas se encuentran en todos los vasos, aunque son más evidentes en los de mayor tamaño, en particular en las arterias. La íntima consiste en una monocapa de CE sobre una membrana basal con una MEC subyacente mínima y separada de la capa media por una membrana elástica densa denominada *lámina elástica interna.* La capa media está formada predominantemente por CML y MEC, rodeadas por tejido conjuntivo laxo, fibras nerviosas y vasos más pequeños de la adventicia. En algunas arterias existe una *lámina elástica externa,* que define la transición entre la media y la adventicia. La difusión de oxígeno y nutrientes desde la luz es la adecuada para mantener los vasos de pared fina y las CML más internas de todos los vasos, pero en los vasos de tamaño grande y mediano existen unas arteriolas pequeñas

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

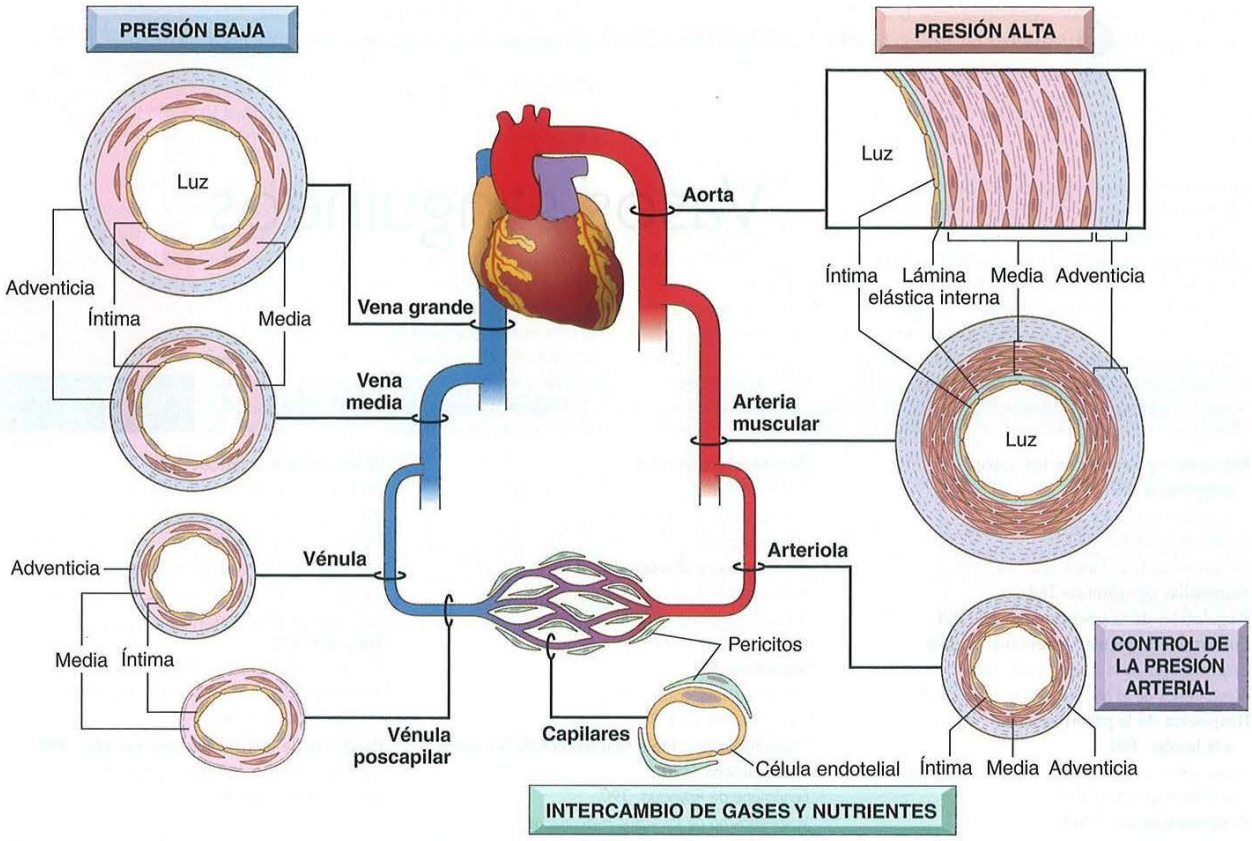


Figura 10.1 Especializaciones de la vascularización regional. Aunque todos los vasos comparten los mismos componentes generales, el grosor y la composición de cada capa son distintos, en función de las fuerzas hemodinámicas y de las necesidades de los tejidos.

dentro de la adventicia (conocidas como vasos vasculares o *vasa vasorum*, literalmente, «vasos de los vasos»), que irrigan la mitad o los dos tercios exteriores de la capa media.

Organización vascular

Las arterias se diferencian en tres tipos, en función de su tamaño y estructura:

- *Arterias elásticas grandes* (p. ej., aorta, vasos del cayado aórtico o arterias ilíacas o pulmonares). En esos vasos, las fibras elásticas alternan con las CML a través de la media, que se expande durante la sístole (durante la cual almacena parte de la energía de cada contracción cardíaca) y se retrae durante la diástole para impulsar la sangre distalmente. Con la edad y/o los procesos patológicos, como diabetes e hipertensión, se pierde elasticidad; los vasos se convierten en «tubos rígidos» que transmiten las elevadas presiones arteriales a los órganos distales, o se dilatan y convierten en estructuras tortuosas *(ectásicas)* que tienen riesgo de rotura.
- *Arterias musculares de tamaño medio* (p. ej., arterias coronarias y renales). En este caso, la media principalmente está formada por CML, y la elastina solo está presente en las láminas elásticas interna y externa. Las CML de la capa media se organizan en un patrón circular o en espiral alrededor de la luz, y el flujo sanguíneo regional está regulado por la contracción *(vasoconstricción)* y relajación *(vasodilatación)* de las CML, controladas por el sistema nervioso autónomo y factores metabólicos locales (p. ej., acidosis). Las CE también modulan el tono de las CML arteriales, por ejemplo, liberando óxido nítrico (NO, que produce vasodilatación) o endotelina (que produce vasoconstricción).
- *Arterias pequeñas* (diámetro de 2 mm o menor) *y arteriolas* (20-100 µm de diámetro), que se encuentran dentro del tejido conjuntivo de los órganos. La capa media en esos vasos está formada, sobre todo, por CML. Las arteriolas son las responsables de la regulación de la resistencia al flujo sanguíneo. A medida que las presiones van descendiendo durante el paso a través de las arteriolas, la velocidad del flujo sanguíneo se reduce enormemente y el flujo se convierte en constante, más que pulsátil. Como la resistencia al flujo de un líquido es inversamente proporcional a la cuarta potencia de su diámetro (es decir, la resistencia aumenta 16 veces cuando el diámetro se reduce a la mitad), los pequeños cambios en el tamaño de la luz arteriolar tendrán un efecto muy importante en la presión arterial.

Los *capilares* tienen un diámetro de luz un poco menor que los eritrocitos (7-8 µm). Revestidos de CE, estos vasos están en parte rodeados por unas células parecidas a las musculares lisas, los *pericitos*. En conjunto, los lechos capilares tienen una superficie transversal total muy grande y una velocidad lenta del flujo sanguíneo. Con sus paredes finas y su flujo lento, los capilares son muy adecuados para el intercambio rápido de sustancias susceptibles de difundir entre la sangre y el tejido. La red capilar de la mayoría de los tejidos tiene que ser muy rica, porque la difusión de oxígeno y nutrientes no es eficiente por encima de 100 µm. Los tejidos metabólicamente activos (p. ej., corazón) tienen la máxima densidad capilar.

Las *venas* reciben la sangre de los lechos capilares en forma de vénulas poscapilares que se anastomosan para formar vénulas colectoras y venas cada vez más grandes. La extravasación vascular (edema) y la migración leucocítica características de la inflamación tienen lugar en las vénulas poscapilares (v. capítulo 3).

booksmedicos.org

En comparación con las arterias del mismo nivel de ramificación, las venas tienen diámetros mayores, luces más grandes y paredes más finas, con capas no tan bien diferenciadas, características todas ellas derivadas de la adaptación a las bajas presiones existentes en el lado venoso de la circulación (v. fig. 10.1). Por tanto, las venas son más propensas a la dilatación, a la compresión externa y a la penetración por tumores o procesos inflamatorios. En las venas en las que el flujo sanguíneo debe luchar contra la gravedad (p. ej., en las extremidades inferiores), unas válvulas impiden el flujo retrógrado. En conjunto, el sistema venoso presenta una *capacitancia* muy alta y, en circunstancias normales, contiene aproximadamente dos tercios de la sangre.

Los *vasos linfáticos* son canales de pared delgada, revestidos por endotelio, que drenan la linfa (agua, electrólitos, glucosa, proteínas, grasa y células inflamatorias) del intersticio de los tejidos para reconducirla al torrente circulatorio, con el cual conectan a través del *conducto torácico*. Los linfáticos transportan el líquido intersticial y las células inflamatorias desde la periferia a los ganglios linfáticos, de forma que facilitan la presentación de antígenos y la activación celular en los tejidos ganglionares y posibilitan una monitorización continua de los tejidos periféricos para descartar infecciones. Sin embargo, este mecanismo puede ser un arma de doble filo porque estos canales permiten también diseminar la enfermedad porque transportan microbios o células tumorales a lugares lejanos.

Células endoteliales

El endotelio es una lámina continua de células que revisten todo el árbol vascular y regula muchos aspectos de la función de la sangre y de los vasos sanguíneos (tabla 10.1). Las CE en reposo mantienen una interfase sangre-tejido no trombógena (v. capítulo 4), modulan la inflamación (v. capítulo 3) e influyen en el crecimiento y comportamiento de otros tipos de células, en particular las CML. En la mayoría de las regiones, en condiciones normales, las uniones interendoteliales son impermeables, pero se abren bajo la influencia del estrés hemodinámico (p. ej., presión arterial alta) y/o agentes vasoactivos (p. ej., histamina en caso de inflamación), con lo que inundan los tejidos adyacentes con electrólitos y proteínas. La transcitosis vacuolar también permite el movimiento de grandes cantidades de solutos a través del endotelio intacto. Las CE son importantes en los procesos patológicos, pero también participan de forma activa en la salida de los leucocitos durante el reclutamiento de las células inflamatorias (v. capítulo 3) y su disfunción es clave para el desarrollo de la ateroesclerosis (comentada más adelante).

Aunque las CE comparten muchos atributos en todos los lugares de la vasculatura, también muestran variabilidad fenotípica y adaptaciones en función de la localización anatómica y de las características del entorno. Por tanto, las poblaciones de CE de distintas partes de la vasculatura (p. ej., grandes vasos frente a capilares o arterias respecto a venas) cuentan con programas de transcripción y comportamientos diferentes. Las *fenestraciones* (agujeros) de las CE que revisten los cordones de hepatocitos, los glomérulos renales y el plexo coroideo son especializaciones que facilitan la filtración. Por el contrario, las CE del sistema nervioso central, junto con los astrocitos, colaboran para generar una *barrera hematoencefálica* impermeable.

El mantenimiento de un recubrimiento «normal» de CE no trombógenas requiere la presencia de flujo laminar, ciertos factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]) y la firme adhesión a la membrana basal subyacente (fig. 10.2). Lógicamente, un traumatismo u otras lesiones que despojen a las paredes del vaso de las CE favorecen que aparezcan trombosis y vasoconstricción. No obstante, las CE también responden a varios estímulos fisiológicos y patológicos al modular sus funciones habituales (constitutivos) y expresar propiedades nuevas (inducibles), un proceso que se conoce como *activación endotelial*.

Los inductores de la activación endotelial son, entre otros, los productos bacterianos, las citocinas inflamatorias, el estrés hemodinámico y los productos lipídicos (relevantes para la ateroesclerosis, que se tratan más adelante), los productos

Tabla 10.1 Propiedades y funciones de las células endoteliales

Propiedad/función	Mediadores/productos
Mantenimiento de la barrera de la permeabilidad	
Elaboración de reguladores anticoagulantes, antitrombóticos y fibrinolíticos	Prostaciclina Trombomodulina Moléculas de tipo heparina Activador del plasminógeno
Elaboración de moléculas protrombóticas	Factor de von Willebrand Factor tisular Inhibidor del activador del plasminógeno
Producción de matriz extracelular	Colágeno, proteoglucanos
Modulación del flujo sanguíneo y reactividad vascular	*Vasoconstrictores:* endotelina, ECA *Vasodilatadores:* NO, prostaciclina
Regulación de la inflamación y la inmunidad	IL-1, IL-6, quimiocinas Moléculas de adhesión: VCAM-1, ICAM, E-selectina, P-selectina Antígenos de histocompatibilidad
Regulación del crecimiento celular	*Estimuladores del crecimiento:* PDGF, CSF, FGF *Inhibidores del crecimiento:* heparina, TGF-β
Oxidación de LDL	

CSF, factor estimulador de colonias; *ECA*, enzima conversora de la angiotensina; *FGF*, factor de crecimiento de fibroblastos; *ICAM*, moléculas de adhesión intercelular; *IL*, interleucina; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad; *NO*, óxido nítrico; *PDGF*, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; *TGF-β*, factor de crecimiento transformador β; *VCAM*, molécula de adhesión de células vasculares.

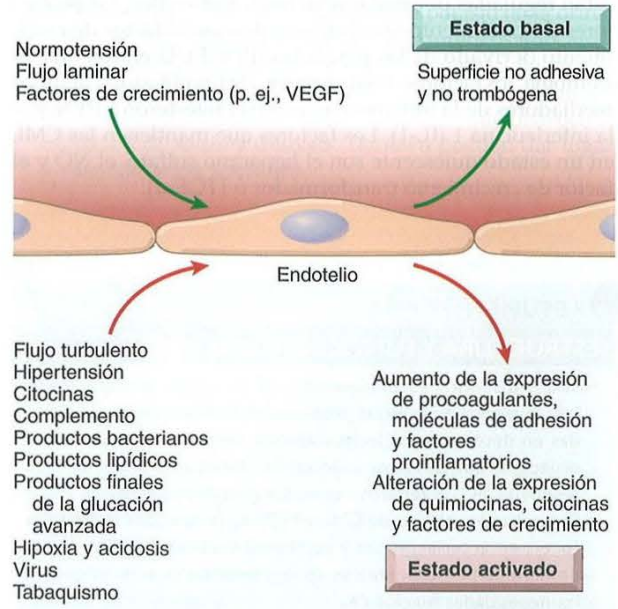


Figura 10.2 Estados basal y activado de las células endoteliales. Los valores normales de la presión arterial y del flujo laminar, así como las concentraciones estables del factor de crecimiento favorecen un estado basal de las células endoteliales que mantiene una superficie no trombótica y un tono adecuado del músculo liso de la pared vascular. Una lesión, o la exposición a ciertos mediadores, da lugar a la activación endotelial, un estado en el que las células endoteliales desarrollan superficies adhesivas procoagulantes y liberan factores que provocan la contracción del músculo liso y/o la proliferación celular y la síntesis de la matriz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

finales de la glucación avanzada (importantes en la lesión vascular de la diabetes), virus, complemento y varias alteraciones metabólicas (p. ej., hipoxia) (v. fig. 10.2). Las CE activadas sufren cambios en su forma, expresan moléculas de adhesión y producen citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, factores procoagulantes y anticoagulantes, y otros productos con actividad biológica, todos ellos destinados, presumiblemente, a responder al estímulo original.

Algunas de las respuestas que provocan son rápidas (se presentan en minutos), reversibles e independientes de la síntesis de proteína nueva (p. ej., contracción endotelial inducida por histamina), mientras que otras implican alteraciones en la expresión de genes y proteínas y pueden tardar días en desarrollarse o desaparecer. La exposición de las CE a mayores niveles de estímulo durante períodos de tiempo prolongados puede dar lugar a la *disfunción endotelial*, caracterizada por el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, estados de hipercoagulabilidad y aumento de la producción de radicales libres de oxígeno. El endotelio disfuncional puede iniciar la trombosis, favorecer la ateroesclerosis o contribuir a la formación de las lesiones vasculares de la hipertensión y la diabetes.

Células musculares lisas vasculares

Las CML participan en la reparación vascular habitual y en procesos patológicos como la ateroesclerosis. Cuando son estimuladas por varios factores, las células musculares lisas pueden:

- Proliferar.
- Activar la síntesis de colágeno de la MEC, favorecer la producción de elastina y proteoglucanos.
- Elaborar factores de crecimiento y citocinas.

Asimismo, median en la vasoconstricción o la vasodilatación que tienen lugar en respuesta a estímulos fisiológicos o farmacológicos.

Las actividades migratorias y proliferativas de las CML están reguladas por muchos factores. Entre ellos, los profactores de crecimiento más importantes son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), la endotelina, la trombina, los factores de crecimiento de fibroblastos y algunos mediadores de la inflamación, como el interferón γ (IFN-γ) y la interleucina 1 (IL-1). Los factores que mantienen las CML en un estado quiescente son el heparano sulfato, el NO y el factor de crecimiento transformador α (TGF-α).

RESUMEN

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS VASOS

- Todos los vasos están revestidos de endotelio. Aunque todas las CE comparten ciertas propiedades homeostáticas, las situadas en determinados lechos vasculares tienen características especiales que dan lugar a ciertas funciones específicas de esos tejidos (p. ej., CE fenestradas en los glomérulos renales).
- El contenido relativo de CML y MEC en las paredes de un vaso (p. ej., en arterias, venas y capilares) varía en función de las demandas hemodinámicas (p. ej., presión o pulsatilidad) y las necesidades funcionales.
- La función de las CE está estrechamente regulada tanto en estado basal como con la actividad. Varios estímulos fisiológicos y fisiopatológicos inducen la activación y la disfunción del endotelio, lo que, a su vez, altera el fenotipo de las CE (p. ej., procoagulante frente a anticoagulante, proinflamatorio frente a antiinflamatorio, no adhesivo frente a adhesivo).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Si bien provocan síntomas solo en algunos casos, las variantes anatómicas menos frecuentes de los vasos sanguíneos pueden causar complicaciones durante la cirugía, como puede ocurrir al lesionar un vaso situado en una localización inesperada. Los cirujanos cardíacos y los cardiólogos intervencionistas también deben estar familiarizados con las variantes de las arterias coronarias, que se pueden producir en hasta el 1-5% de los pacientes. Entre otras anomalías vasculares congénitas, hay tres que merecen una mención especial:

- Los *aneurismas saculares* son excrecencias arteriales de paredes finas que se producen en los vasos cerebrales, clásicamente en los puntos de ramificación que rodean el polígono de Willis. Se forman en los puntos de adelgazamiento congénito de la capa media arterial y pueden romperse espontáneamente, con lo que se produciría una hemorragia intracerebral mortal (v. capítulo 23).
- Las *fístulas arteriovenosas (AV)* son conexiones anómalas entre las arterias y las venas sin un lecho capilar interpuesto. Con frecuencia se deben a defectos del desarrollo, pero también pueden ser consecuencia de la rotura de aneurismas arteriales en las venas adyacentes, de lesiones penetrantes que perforan las arterias y las venas o de necrosis inflamatorias de los vasos adyacentes. Las fístulas AV se pueden crear quirúrgicamente para proporcionar el acceso vascular para la hemodiálisis. Las que son extensas pueden causar una insuficiencia cardíaca de alto gasto al derivar grandes volúmenes de sangre desde la circulación arterial a la venosa.
- La *displasia fibromuscular* es un engrosamiento irregular focal de las paredes de las arterias musculares de tamaño pequeño y grande debido a combinaciones de hiperplasia y fibrosis en las capas media e íntima. Se puede manifestar a cualquier edad, pero es más frecuente en mujeres jóvenes. El engrosamiento focal de la pared provoca la estenosis de la luz o puede asociarse a un espasmo del vaso que reduce el flujo vascular. En las arterias renales puede provocar hipertensión renovascular. Es posible que la capa media también esté adelgazada entre los segmentos focales de la pared arterial y, en consecuencia, se desarrollen excrecencias vasculares en esas porciones del vaso, que, en ocasiones, llegan a romperse.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Para mantener la salud, las presiones arteriales sistémica y local deben mantenerse dentro de un intervalo estrecho. Una presión arterial baja *(hipotensión)* da lugar a una perfusión inadecuada de los órganos, disfunción orgánica y, en ocasiones, muerte tisular. Por el contrario, la presión arterial alta *(hipertensión)* causa daños en los vasos y en los órganos diana, y es uno de los mayores factores de riesgo de ateroesclerosis (v. más adelante).

La presión arterial es el resultado de la acción del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica. Ambos factores dependen de múltiples factores genéticos y ambientales (fig. 10.3). La integración de las distintas aferencias garantiza la perfusión sistémica adecuada, a pesar de las diferencias en la demanda regional.

- *El gasto cardíaco depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca.* El factor determinante más importante del volumen sistólico es la presión de llenado, regulada mediante la homeostasis del sodio y su efecto en la volemia. La frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica (un segundo

booksmedicos.org

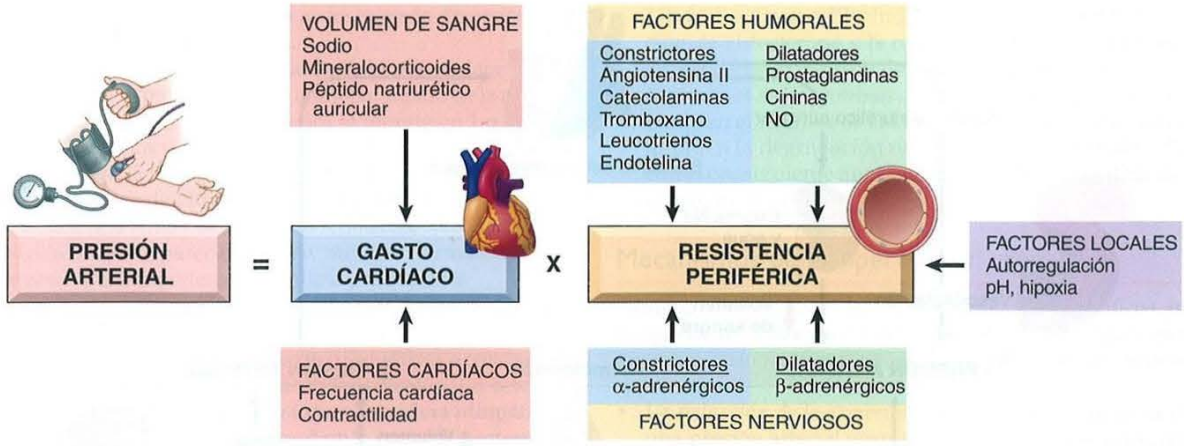


Figura 10.3 Regulación de la presión arterial.

factor que afecta al volumen sistólico) están controladas por los sistemas α- y β-adrenérgicos (además de por sus efectos sobre el tono vascular).

- *La resistencia periférica está regulada predominantemente en las arteriolas* por estímulos neurales y humorales. El tono vascular refleja el equilibrio entre las acciones de los factores vasoconstrictores (incluso angiotensina II, catecolaminas y endotelina) y vasodilatadores (p. ej., cininas, prostaglandinas y NO). Los vasos de resistencia también cuentan con autorregulación, una propiedad por la cual el aumento del flujo sanguíneo induce vasoconstricción para proteger los tejidos frente a la hiperperfusión. Por último, el pH y la hipoxia de los tejidos regulan el ajuste fino para acomodar la presión arterial a las demandas del metabolismo.

Los factores liberados desde los riñones, las glándulas suprarrenales y el miocardio interactúan para influir en el tono vascular y regular la volemia a través del ajuste del balance de sodio (fig. 10.4). Los riñones filtran cada día una media de 170 l de plasma, que contienen 23 moles de sal; es decir, con una dieta normal de 100 mEq de sodio, es necesario reabsorber el 99,5% de la sal filtrada para mantener las concentraciones corporales totales de sodio. Aproximadamente el 98% del sodio filtrado se reabsorbe a través de varios transportadores constitutivamente activos. La recuperación del 2% del sodio restante tiene lugar por la vía del canal de sodio epitelial (ENaC), que está estrictamente regulado por la aldosterona, un efector distal del sistema renina-angiotensina; es la vía que determina el balance neto de sodio.

Los riñones influyen en la resistencia periférica, así como en la excreción y retención de sodio, principalmente a través del sistema renina-angiotensina. Los riñones y el corazón contienen células que detectan las modificaciones de la presión arterial y/o la volemia y, como respuesta, liberan varios reguladores importantes que actúan de forma coordinada para mantener la presión arterial normal:

- La *renina* es una enzima proteolítica producida por las células yuxtaglomerulares renales, las células mioepiteliales que rodean las arteriolas aferentes glomerulares. Se libera en respuesta a una presión arterial baja en las arteriolas aferentes, a concentraciones altas de catecolaminas circulantes o a un nivel bajo de sodio en los túbulos contorneados distales renales. Esta última circunstancia se presenta cuando la filtración glomerular disminuye (p. ej., cuando el gasto cardíaco es bajo), porque se reabsorbe un mayor porcentaje del sodio filtrado en los túbulos proximales.
- *Angiotensina.* La renina escinde el angiotensinógeno plasmático a angiotensina I, que a su vez se convierte en *angiotensina II* mediante la enzima conversora de la angiotensina (ECA) en la periferia. La angiotensina II eleva la presión arterial al: 1) inducir la contracción de la CML vascular; 2) estimular la secreción de aldosterona desde la glándula suprarrenal, y 3) aumentar la reabsorción tubular de sodio.
- *Vasodilatadores.* El riñón también produce varias sustancias relajantes vasculares (incluidas las prostaglandinas y el NO) *que, presumiblemente, contrarrestarían los efectos vasopresores de la angiotensina.*
- *Aldosterona.* La aldosterona suprarrenal aumenta la presión arterial mediante su efecto en la volemia. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio (y, por tanto, de agua) en los túbulos contorneados distales y los conductos colectores, a la vez que regula la excreción de potasio en la orina.
- *Péptidos natriuréticos.* Los péptidos natriuréticos miocárdicos se liberan del miocardio auricular y ventricular en respuesta a la expansión de volumen, e inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos renales distales, lo que provoca la excreción de sodio y diuresis. También pueden dar lugar a vasodilatación sistémica.

RESUMEN

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

- La presión arterial está determinada por la resistencia vascular y el gasto cardíaco.
- La resistencia vascular es regulada en las arteriolas y depende de aferencias neurales y hormonales.
- El gasto cardíaco está determinado por la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, este último depende en gran medida de la volemia. Esta, por su parte, está regulada principalmente por la excreción o la reabsorción renal de sodio.
- La renina, uno de los reguladores principales de la presión arterial, se secreta desde el riñón en respuesta al descenso de la presión arterial en las arteriolas aferentes. A su vez, la renina escinde el angiotensinógeno a angiotensina I, cuyo catabolismo periférico posterior produce angiotensina II que, por su parte, regula la presión arterial al aumentar el tono de la CML vascular, la secreción suprarrenal de aldosterona que, por tanto, aumenta la reabsorción renal de sodio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

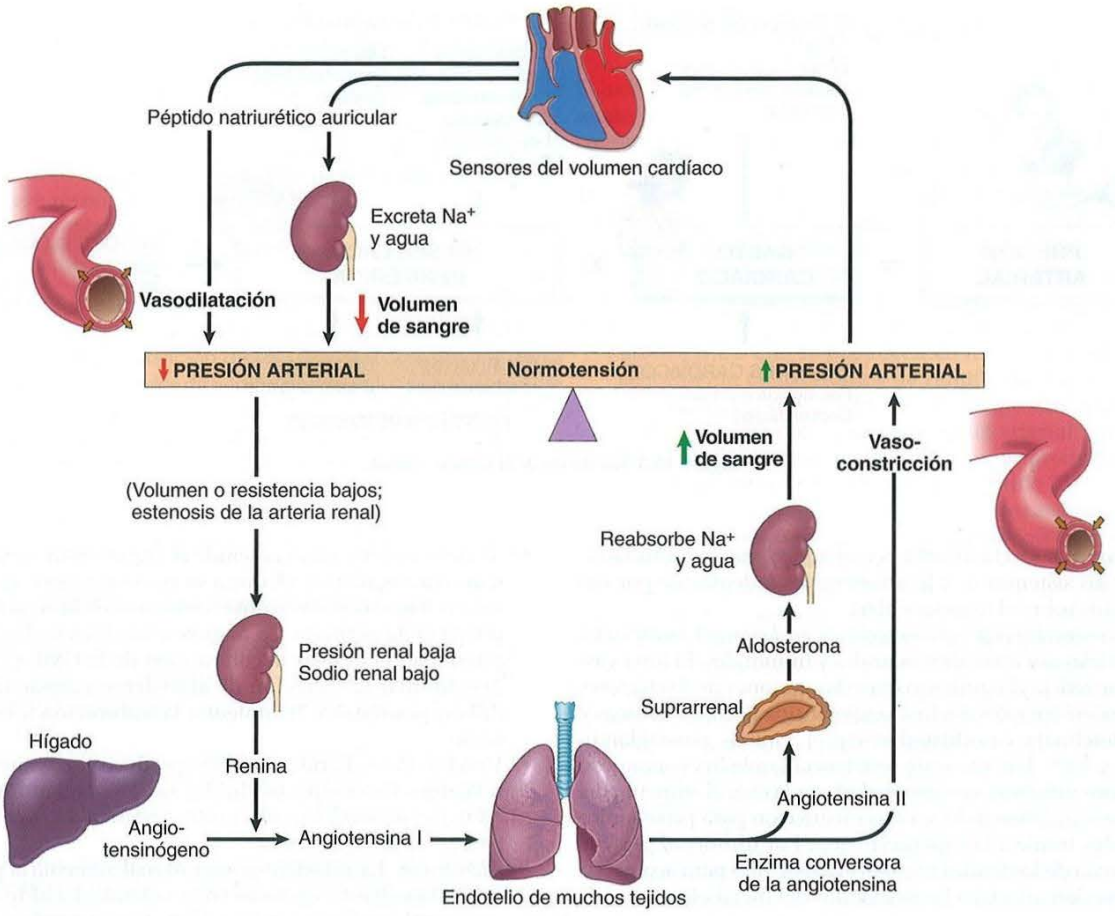


Figura 10.4 Interrelación entre renina, angiotensina, aldosterona y péptido natriurético auricular en la regulación de la presión arterial (v. texto).

ENFERMEDAD VASCULAR HIPERTENSIVA

La hipertensión es un grave problema de salud en países desarrollados. Aunque en ocasiones se presenta de una forma aguda y agresiva, normalmente la hipertensión arterial es una dolencia asintomática durante muchos años. Este insidioso cuadro se llamó *hipertensión esencial,* porque se creía que el aumento gradual de la presión arterial en relación con el envejecimiento era «esencial» para mantener la perfusión normal de los órganos terminales, como el encéfalo. Sin embargo, este incremento no es esencial ni benigno; además de aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria ateroesclerótica, la hipertensión puede provocar hipertrofia e insuficiencia cardíacas (*cardiopatía hipertensiva;* v. capítulo 11), disección aórtica, demencia multiinfarto e insuficiencia renal. Aunque se comprenden bien las vías moleculares de la regulación de la presión arterial, aún se desconocen los mecanismos que provocan hipertensión en la inmensa mayoría de las personas afectadas. La teoría aceptada es que **la «hipertensión esencial» propiamente dicha es consecuencia de la interrelación de varios polimorfismos genéticos (que, por separado, no tendrían consecuencias) y factores ambientales, que, juntos, propician un aumento de la volemia y/o de la resistencia periférica.**

Epidemiología de la hipertensión

Igual que sucede con la talla o el peso, la presión arterial es una variable continua; además, las consecuencias negativas aumentan de forma continua al hacerlo la presión arterial y no es posible definir un umbral rígido para considerar un valor de presión arterial totalmente seguro. Sin embargo, **las presiones diastólicas mantenidas por encima de 90 mmHg o las presiones sistólicas mantenidas mayores de 140 mmHg se asocian de forma fiable a un aumento del riesgo de ateroesclerosis, por lo que esos valores se utilizan como puntos de corte para el diagnóstico de la hipertensión en la práctica clínica.** Siguiendo estos criterios, más del 25% de las personas de la población general son hipertensas. No obstante, como se ha comentado, dichos valores son arbitrarios en cierto modo y podrían aplicarse umbrales más bajos en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares (p. ej., diabetes).

La prevalencia de los efectos patológicos de la presión arterial alta aumenta con la edad y también es mayor en afroamericanos. Sin el tratamiento adecuado, el 50% de los pacientes hipertensos fallecerán por una cardiopatía isquémica (CI) o insuficiencia cardíaca congestiva, y otro tercio sucumbirá por un accidente cerebrovascular. La reducción de la presión arterial disminuye drásticamente la incidencia y las secuelas clínicas (incluida la muerte) de todas las enfermedades relacionadas con la hipertensión. De hecho, el tratamiento de la hipertensión asintomática constituye uno de los pocos casos

booksmedicos.org

en los que la «medicina preventiva» ha logrado demostrar un importante beneficio en la salud.

Un reducido porcentaje de pacientes hipertensos (aproximadamente el 5%) se presenta con un aumento rápido de la presión arterial que, sin tratamiento, provoca la muerte en 1 o 2 años. En general, esta *hipertensión maligna* es grave (es decir, se asocia a presiones sistólicas superiores a 200 mmHg o presiones diastólicas por encima de 120 mmHg) y se relaciona frecuentemente con insuficiencia renal y hemorragias retinianas, con o sin edema de papila. Puede aparecer *de novo*, aunque normalmente se superpone a una hipertensión benigna preexistente.

Patogenia

La hipertensión puede ser primaria (idiopática) o con menos frecuencia secundaria a una causa identificable. En cerca de un 95% de los casos, la hipertensión se considera idiopática o «esencial». La mayor parte de los demás casos (hipertensión secundaria) se deben a una nefropatía primaria, a estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular) o a un trastorno suprarrenal (tabla 10.2). La hipertensión esencial es compatible con una prolongada supervivencia salvo que aparezca un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular u otra complicación. El pronóstico de la hipertensión secundaria viene marcado por el tratamiento adecuado del proceso de base. Asimismo, varios trastornos monogénicos relativamente infrecuentes causan hipertensión (e hipotensión) al afectar a la reabsorción renal de sodio. Esos trastornos son:

- *Defectos genéticos en las enzimas que participan en el metabolismo de la aldosterona* (p. ej., aldosterona sintasa, 11β-hidroxilasa o 17α-hidroxilasa), al aumentar la secreción de aldosterona y la reabsorción de sal y agua, con la consecuente expansión del volumen plasmático.
- *Mutaciones de las proteínas que afectan a la reabsorción de sodio* (p. ej., en el *síndrome de Liddle*, que se debe a mutaciones que impiden la degradación normal del canal de sodio ENaC, con el consiguiente aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo distal).

Tabla 10.2 Tipos y causas de la hipertensión (sistólica y diastólica)

Hipertensión esencial
Responsable del 90-95% de todos los casos
Hipertensión secundaria
Causa renal
Glomerulonefritis aguda
Nefropatía crónica
Enfermedad poliquística
Estenosis de la arteria renal
Vasculitis renal
Tumores productores de renina
Causa endocrina
Hiperfunción de la corteza suprarrenal (síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, ingestión de regaliz)
Hormonas exógenas (glucocorticoides, estrógenos [incluidos los debidos al embarazo y los anticonceptivos orales], simpaticomiméticos y alimentos que contienen tiramina, inhibidores de la monoaminooxidasa)
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipotiroidismo (mixedema)
Hipertiroidismo (tirotoxicosis)
Inducida por la gestación (preeclampsia)
Causa cardiovascular
Coartación de aorta
Panarteritis nudosa
Aumento del volumen intravascular
Aumento del gasto cardíaco
Rigidez de la aorta
Causa neurológica
Psicógena
Hipertensión intracraneal
Apnea del sueño
Estrés agudo, incluida la cirugía

Mecanismos de la hipertensión esencial

Aunque se desconocen los desencadenantes específicos, parece que tanto la alteración del manejo renal de sodio como el aumento de la resistencia vascular contribuyen a la hipertensión esencial.

- La *reducción de la excreción renal de sodio* en presencia de una presión arterial normal probablemente sea una de las características patógenas clave, y, de hecho, es un factor etiológico frecuente en la mayoría de las formas de hipertensión. El descenso de la excreción de sodio causa de forma inevitable un incremento del volumen de líquido, así como del gasto cardíaco, con lo que eleva la presión arterial (v. fig. 10.3). Esta presión arterial más alta hace que los riñones excreten más sodio, por lo que es preciso alcanzar un nuevo estado de equilibrio en la excreción del mismo, pero a expensas de la elevación de la presión arterial.
- *El aumento de la resistencia vascular puede deberse a la vasoconstricción o a cambios estructurales en las paredes del vaso.* No son necesariamente factores independientes, ya que la vasoconstricción crónica puede dar lugar al engrosamiento permanente de las paredes de los vasos afectados.
- Los *factores genéticos* son importantes para determinar la presión arterial, como se demuestra por el agrupamiento familiar de la hipertensión y por los estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos. En una pequeña proporción de casos de hipertensión esencial hay una relación con polimorfismos del angiotensinógeno y variantes del receptor de angiotensina II específicos, y los polimorfismos del sistema renina-angiotensina también pueden contribuir a las diferencias raciales que, según sabemos, afectan a la regulación de la presión arterial. Actualmente, se desconocen genes de susceptibilidad de la hipertensión esencial en la gran mayoría de los casos, pero posiblemente incluya aquellos factores que condicionan la reabsorción renal de sodio, la producción de sustancias presoras endógenas y el crecimiento de las CML.
- Los *factores ambientales*, como el estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física y el consumo de sal en grandes cantidades, modifican el efecto de los determinantes genéticos. Los datos que relacionan la ingesta de sodio en la dieta con la prevalencia de la hipertensión son particularmente importantes.

MORFOLOGÍA

La hipertensión no solo acelera la aterogenia, sino que también causa cambios degenerativos en las paredes de las arterias de tamaño grande y mediano que pueden desembocar en una disección aórtica o en una hemorragia cerebrovascular. Tres enfermedades de vasos sanguíneos pequeños están relacionadas con la hipertensión (fig. 10.5):

- La **arterioloesclerosis hialina** se asocia a hipertensión benigna. Se caracteriza por el marcado engrosamiento hialino rosa y homogéneo de las paredes arteriolares, con pérdida del detalle estructural subyacente y estenosis luminal (v. fig. 10.5A). Las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

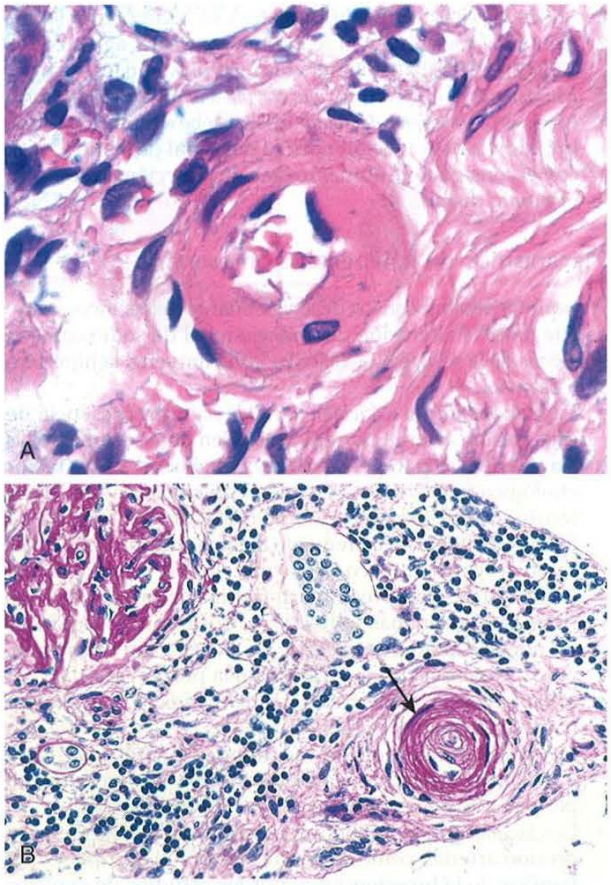


Figura 10.5 Enfermedad vascular hipertensiva. (A) Arterioloesclerosis hialina. La pared arteriolar está engrosada por el depósito de material proteináceo amorfo (hialinizado) y la luz está muy estenosada. (B) Arterioloesclerosis hiperplásica («en capas de cebolla») *(flecha)* que causa obliteración de la luz (tinción con ácido peryódico de Schiff). *(B, por cortesía de Helmut Rennke, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

lesiones se deben a la extravasación de componentes del plasma a través de las CE lesionadas, que entran en las paredes del vaso y aumentan la producción de la MEC por las CML en respuesta al estrés hemodinámico crónico. En los riñones, la estenosis arteriolar causada por la arterioloesclerosis hialina provoca compromiso vascular difuso y **nefroesclerosis** (cicatrización glomerular). Aunque los vasos de las personas de edad avanzada (normotensos o hipertensos) muestran los mismos cambios, la arterioloesclerosis hialina es más generalizada y grave en pacientes con hipertensión. Las mismas lesiones también son frecuentes en la microangiopatía diabética, en la cual la etiología subyacente es la disfunción de las células endoteliales asociada a hiperglucemia.

- La **arterioloesclerosis hiperplásica** es más habitual en el contexto de hipertensión grave. Los vasos muestran engrosamiento laminado concéntrico, «en capas de cebolla», de las paredes arteriolares y estenosis de la luz (v. fig. 10.5B). Las laminaciones se producen por la presencia de CML y membrana basal reduplicada y engrosada. En la hipertensión maligna esos cambios se acompañan de depósitos fibrinoides y necrosis de la pared del vaso **(arteriolitis necrosante),** que son particularmente prominentes en el riñón.

RESUMEN

HIPERTENSIÓN

- La hipertensión es un trastorno frecuente que afecta al 25% de la población y es un factor de riesgo mayor de ateroesclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.
- La hipertensión puede ser primaria (idiopática) o, con menos frecuencia, secundaria a un trastorno de base identificable. En casi un 95% de los casos, la hipertensión se considera idiopática o «esencial». Los demás casos (hipertensión secundaria) se deben a nefropatías primarias, estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular) o trastornos suprarrenales.
- La hipertensión esencial representa el 95% de los casos y es un trastorno multifactorial complejo que depende de factores ambientales y de polimorfismos genéticos que pueden afectar a la reabsorción del sodio, a las vías de aldosterona, al sistema nervioso adrenérgico y al sistema renina-angiotensina.
- En algunos casos, la hipertensión se debe a un trastorno monogénico o es secundaria a una enfermedad de la arteria renal, los riñones, las glándulas suprarrenales u otros órganos endocrinos.

RESPUESTA DE LA PARED VASCULAR A LA LESIÓN

Las lesiones de la pared vascular, y en concreto de las CE, son la base fundamental de la inmensa mayoría de los trastornos vasculares. Los estímulos nocivos de este tipo pueden ser bioquímicos, inmunitarios o hemodinámicos. La función integrada de las CE –y las CML subyacentes– resulta fundamental en la respuesta de la vasculatura a varios estímulos, la cual puede ser adaptativa o provocar lesiones patológicas. En consecuencia, la lesión o disfunción de la CE (como se ha comentado anteriormente) contribuye a una serie de procesos patológicos, incluida la trombosis, la ateroesclerosis y las lesiones vasculares de la hipertensión. La proliferación consiguiente de las CML y la síntesis de la matriz ayudan a reparar un vaso dañado, pero finalmente también pueden provocar la oclusión de la luz.

Engrosamiento de la íntima: respuesta estereotipada a la lesión vascular

La lesión vascular que provoca la pérdida o disfunción de las CE estimula el crecimiento de la CML, la síntesis de la MEC y el engrosamiento de la pared vascular. La curación de los vasos lesionados implica la migración de las propias CML o de sus precursores hacia la íntima. Estas células proliferan y sintetizan la MEC igual que los fibroblastos llenan una herida en otros lugares del organismo (fig. 10.6) formando una neoíntima, que, habitualmente, será cubierta por una capa intacta de CE. Esta respuesta de la neoíntima se produce ante cualquier forma de daño o disfunción vascular, como una infección, una inflamación, una lesión inmunitaria, un traumatismo físico (p. ej., por un catéter con balón o por la propia hipertensión) o la exposición a un tóxico (p. ej., lípidos oxidados o humo de los cigarrillos). En consecuencia, el engrosamiento de la íntima es una respuesta estereotipada de la pared del vaso ante cualquier lesión.

Habría que decir que el fenotipo de las CML de la neoíntima es distinto del detectado en las de la capa media. Por tanto, las CML neointimales no son contráctiles como las CML de la media, pero tienen capacidad de dividirse y presentan una capacidad de síntesis muy superior a la de sus adormiladas

booksmedicos.org

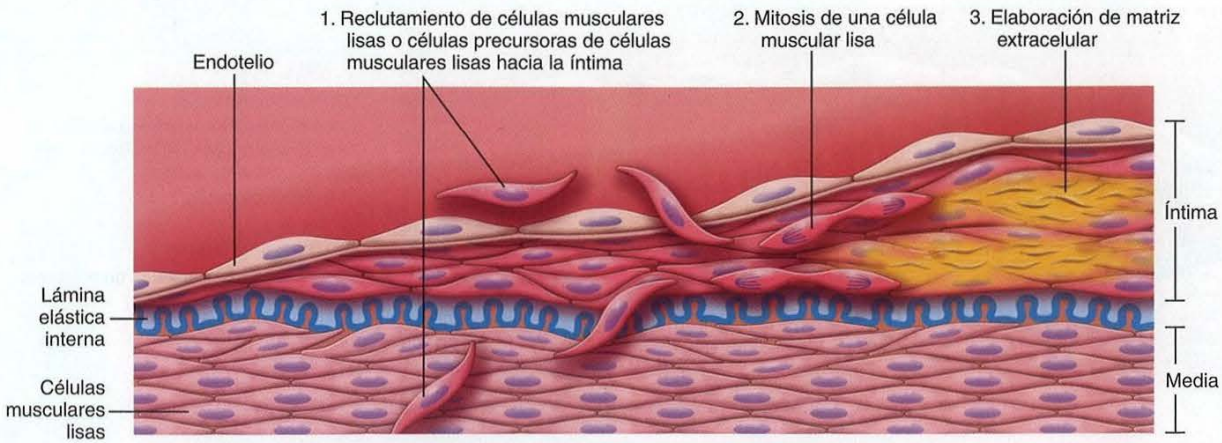


Figura 10.6 Respuesta estereotipada a una lesión vascular. Esquema del engrosamiento de la íntima, en el que se resalta la migración de la célula muscular lisa de la íntima y la proliferación asociada a la síntesis de la matriz extracelular. Las células musculares lisas de la íntima pueden derivar de la capa media subyacente o reclutarse de los precursores circulantes; se representan en un color diferente que las células musculares lisas de la capa media, para resaltar su fenotipo diferenciado.

compañeras de la media. Aunque se pensaba que las células de la neoíntima derivaban exclusivamente de CML de la media indiferenciadas, al menos un subgrupo deriva de células precursoras circulantes. Las actividades migratorias, proliferativas y de síntesis de las CML de la íntima están reguladas por factores de crecimiento y citocinas producidos por las plaquetas, CE y macrófagos, así como por factores de coagulación activados y factores del complemento (como se ha descrito anteriormente).

Al restaurar o normalizar la capa de CE, las CML de la íntima pueden volver a un estado no proliferativo, pero no antes de que la respuesta de cicatrización produzca el engrosamiento de la íntima, el cual puede aumentar cuando las agresiones son persistentes o de repetición, llegando a producir la estenosis de vasos sanguíneos de tamaño pequeño y mediano (p. ej., en la *ateroesclerosis*, como se comenta más adelante). Como último comentario, es importante reconocer que el engrosamiento gradual y mantenido de la íntima parece formar parte del «envejecimiento normal». Afortunadamente, este cambio de la íntima relacionado con la edad no tiene consecuencias, debido, en parte, al remodelado hacia el exterior de la pared del vaso que, en compensación, da lugar a un pequeño cambio neto en el diámetro de la luz.

ARTERIOESCLEROSIS

Arterioesclerosis significa, literalmente, «endurecimiento de las arterias». Se trata de un término genérico que refleja el engrosamiento y la pérdida de elasticidad de la pared arterial. Se conocen cuatro tipos diferentes, cada uno con causas y consecuencias clínicas y patológicas diferentes:

- La *arterioloesclerosis* afecta a las arterias pequeñas y arteriolas y puede causar una lesión isquémica distal. Anteriormente, ya se comentaron las dos variantes, arterioloesclerosis hialina e hiperplásica, en relación con la hipertensión.
- La *esclerosis de la media de Mönckeberg* se caracteriza por la presencia de depósitos de calcio en las arterias musculares, habitualmente centrado en la lámina elástica interna, normalmente en personas mayores de 50 años. Las lesiones no invaden la luz del vaso y, por lo general, no tienen trascendencia clínica.
- La *hiperplasia fibromuscular de la íntima* es un proceso distinto de la ateroesclerosis que afecta a las arterias musculares de mayor calibre que las arteriolas. Se trata de una lesión con predominio de CML y MEC y que viene dominada por la inflamación (como sucede en la arteritis curada o la arteriopatía asociada al trasplante; v. capítulo 11) o por las lesiones mecánicas (p. ej., asociadas a endoprótesis o angioplastia con balón, v. más adelante). Este tipo de respuesta cicatricial puede ocasionar una notable estenosis de los vasos; de hecho, este tipo de hiperplasia intimal subyace a la reestenosis de las endoprótesis y es la principal limitación a largo plazo en los trasplantes de órganos sólidos.
- La *ateroesclerosis*, término derivado de la palabra griega utilizada para «grumo» y «endurecimiento», es el patrón más frecuente y de mayor trascendencia clínica, y es el tema que se aborda en la siguiente sección.

ATEROESCLEROSIS

La ateroesclerosis se caracteriza por unas lesiones intimales llamadas *ateromas* (o *placas ateromatosas* o *ateroescleróticas*), que protruyen hacia la luz vascular y pueden romperse ocasionando una oclusión súbita. Esta lesión subyace a la patogenia de la enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica y produce más morbimortalidad (casi la mitad de todas las muertes) en los países occidentales que cualquier otro proceso. Las placas ateromatosas son lesiones elevadas constituidas por un núcleo de lípidos blando y friable (grumoso) (constituido principalmente por colesterol y ésteres de colesterol con restos necróticos) con una cubierta fibrosa (fig. 10.7). Cuando aumentan de tamaño, las placas ateroescleróticas pueden obstruir de forma mecánica las luces vasculares con la consiguiente estenosis. Sin embargo, el principal riesgo es su tendencia a la rotura, que puede provocar una trombosis con oclusión súbita del vaso. El grosor de las lesiones intimales puede ser suficiente para impedir la perfusión de la media subyacente, que puede estar debilitada por la isquemia y por cambios en la MEC ocasionados por la inflamación asociada. En conjunto, estos dos factores debilitan la media, lo que genera una situación que posibilita la aparición de aneurismas.

El avance en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y la creciente adopción de hábitos dietéticos occidentales están provocando que en los países en vías de desarrollo la ateroesclerosis sea cada vez más prevalente. Como la enfermedad de las arterias coronarias es una manifestación importante de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

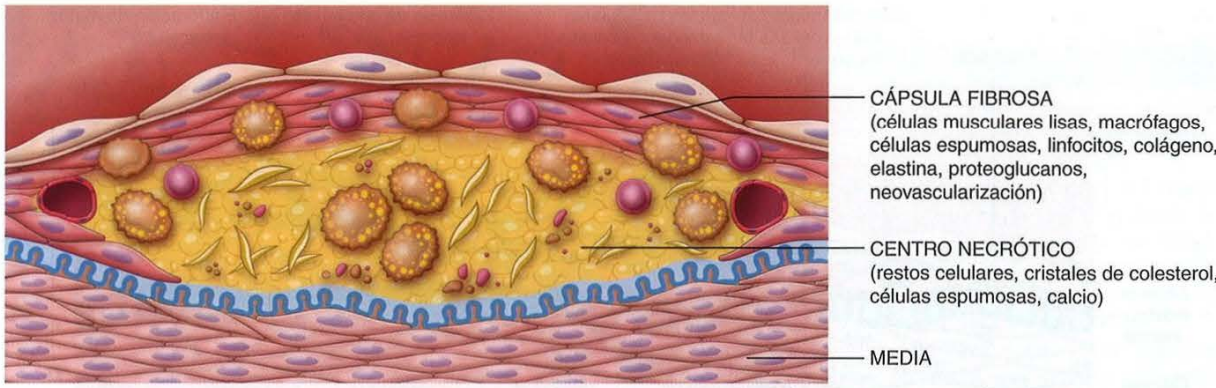


Figura 10.7 Estructura básica de una placa ateromatosa.

ateroesclerosis, los datos epidemiológicos relacionados con la mortalidad de esta entidad reflejan las muertes causadas por la cardiopatía isquémica (CI) (v. capítulo 11); de hecho, el infarto de miocardio es responsable de casi una cuarta parte de todas las muertes en EE. UU.

Epidemiología de la ateroesclerosis

La ateroesclerosis es prácticamente universal en la mayoría de los países desarrollados, aumentando la prevalencia a un ritmo alarmante en los países en desarrollo. La tasa de mortalidad por CI en EE. UU. es una de las mayores del mundo, aproximadamente cinco veces mayor que en Japón. No obstante, la CI está aumentando en este país asiático, donde en la actualidad es la segunda causa de muerte. Además, los migrantes japoneses que llegaron a EE. UU. y adoptaron el estilo de vida y la dieta estadounidenses adquieren el mismo riesgo de ateroesclerosis que las personas nacidas en ese país, lo que resalta el importante factor etiológico de los factores ambientales.

En varios estudios prospectivos, incluido el de referencia Framingham Heart Study, se ha establecido la correlación entre la prevalencia y la gravedad de la ateroesclerosis y de la CI y varios factores de riesgo. Algunos de esos factores de riesgo son congénitos (y, por tanto, menos controlables), pero otros son adquiridos o están relacionados con conductas modificables (tabla 10.3). *Esos factores de riesgo tienen efectos claramente multiplicadores;* es decir, dos factores aumentan el riesgo de infarto de miocardio aproximadamente en cuatro veces, y tres factores (p. ej., hiperlipidemia, hipertensión y tabaquismo), en siete veces (fig. 10.8).

Factores de riesgo congénitos

- *Genética.* Los antecedentes familiares son el factor de riesgo independiente más importante para la ateroesclerosis. Algunos trastornos mendelianos se asocian fuertemente a la ateroesclerosis (p. ej., hipercolesterolemia familiar) (v. capítulo 7), pero solo son responsables de un pequeño porcentaje de casos. La mayor parte del riesgo familiar se relaciona con rasgos multifactoriales que evolucionan

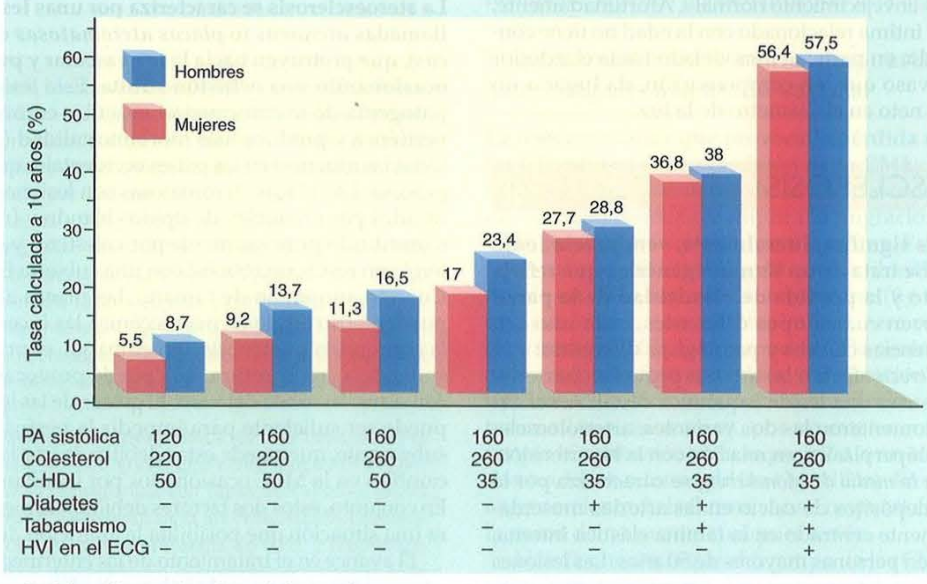


Figura 10.8 Riesgo calculado a 10 años de enfermedad arterial coronaria en hombres y mujeres de 55 años en función de los factores de riesgo conocidos: hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo y diabetes. C-HDL, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ECG, electrocardiograma; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; PA, presión arterial. *(Datos tomados de O'Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies,* J Hypertension *16[Suppl 6]:3, 1998.)*

booksmedicos.org

Tabla 10.3 Principales factores de riesgo de ateroesclerosis

No modificables (congénitos)
Anomalías genéticas
Antecedentes familiares
Edad avanzada
Sexo masculino
Modificables
Hiperlipidemia
Hipertensión
Tabaquismo
Diabetes
Inflamación

paralelamente a los de la ateroesclerosis, como la hipertensión y la diabetes.

- *Edad.* Por lo general, la ateroesclerosis se mantiene clínicamente silente hasta que las lesiones alcanzan un umbral crítico en la edad media o después. Por tanto, la incidencia de infarto de miocardio aumenta en cinco veces entre los 40 y los 60 años de edad. Las tasas de muerte por CI siguen aumentando en cada década sucesiva.
- *Sexo.* Manteniendo constantes todos los demás factores, las mujeres premenopáusicas están protegidas, relativamente, frente a la ateroesclerosis (y sus consecuencias) en comparación con los hombres de edad equivalente. Por tanto, el infarto de miocardio y otras complicaciones de la ateroesclerosis son poco frecuentes en las mujeres premenopáusicas en ausencia de otros factores predisponentes, como la diabetes, la hiperlipidemia o una hipertensión grave. Sin embargo, después de la menopausia, la incidencia de enfermedades relacionadas con la ateroesclerosis aumenta y puede superar incluso a la de los hombres. Aunque el efecto saludable de los estrógenos se ha propuesto durante mucho tiempo como explicación de esta diferencia entre sexos, en los ensayos clínicos se ha demostrado que el tratamiento hormonal no ofrece beneficios en la prevención de la enfermedad vascular. De hecho, la sustitución con estrógenos después de los 65 años en realidad parece *aumentar* el riesgo cardiovascular. Además de la ateroesclerosis, el sexo también influye en otros factores que pueden afectar a la evolución de la CI, como la hemostasia, la curación de un infarto y el remodelado miocárdico.

Principales factores de riesgo modificables

- **La hiperlipidemia y, más concretamente, la hipercolesterolemia son factores de riesgo mayor para el desarrollo de la ateroesclerosis y su presencia es suficiente para inducir lesiones en ausencia de otros factores de riesgo.** El principal componente del colesterol asociado al aumento de riesgo es el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) («colesterol malo»). Las LDL distribuyen el colesterol hacia los tejidos periféricos. Por el contrario, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) («colesterol bueno») movilizan el colesterol de las placas vasculares ya existentes y en desarrollo y lo transportan hacia el hígado para su excreción por vía biliar. En consecuencia, las concentraciones mayores de HDL se correlacionan con un riesgo más bajo. El reconocimiento de esas relaciones estimula el desarrollo de intervenciones alimentarias y farmacológicas que reduzcan las concentraciones de colesterol total o del ligado a LDL sérico, y/o aumenten las de HDL, de la siguiente forma:
  - La *ingesta alta de colesterol* y grasas saturadas en la dieta (p. ej., presentes en la yema del huevo, en grasas animales y en la mantequilla) eleva las concentraciones plasmáticas de colesterol. Por el contrario, las dietas bajas en colesterol y/o que contienen índices más altos de grasas poliinsaturadas reducen el colesterol plasmático.
  - Los *ácidos grasos ω-3* (abundantes en los aceites de pescado) son beneficiosos, mientras que las grasas insaturadas *(trans)* producidas por la hidrogenación artificial de los aceites poliinsaturados (que se utilizan en pastelería industrial y en la producción de margarina) afectan negativamente a los perfiles de colesterol.
  - El *ejercicio* y el consumo moderado de etanol aumentan las concentraciones de HDL, mientras que la obesidad y el tabaquismo los reducen.
  - Las *estatinas* son una clase de fármacos muy utilizados para reducir el colesterol circulante al inhibir la hidroximetilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima limitante de la cinética en la biosíntesis hepática de colesterol (v. capítulo 7).
- La *hipertensión* (v. comentario anterior) es otro factor de riesgo mayor para el desarrollo de la ateroesclerosis. Por sí sola, la hipertensión puede aumentar el riesgo de CI en un 60% (v. fig. 10.8) y también es la causa principal de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), con lo que también puede contribuir a la aparición de isquemia miocárdica (v. fig. 10.8).
- El *tabaquismo* es un factor de riesgo perfectamente conocido en los hombres y probablemente explique el aumento de la incidencia y de la gravedad de la ateroesclerosis en las mujeres. El tabaquismo prolongado (durante años) de uno o más paquetes de cigarrillos al día duplica la tasa de mortalidad relacionada con la CI, mientras que el abandono del tabaquismo reduce el riesgo.
- La *diabetes mellitus* se asocia al aumento de colesterol circulante y su presencia incrementa, en gran medida, el riesgo de desarrollar ateroesclerosis. Manteniendo constantes los demás factores, la incidencia de infarto de miocardio es dos veces mayor en sujetos diabéticos que en no diabéticos. Además, este trastorno se asocia al aumento de riesgo de accidente cerebrovascular y a una gangrena inducida por la ateroesclerosis en las extremidades inferiores 100 veces mayor.

Otros factores de riesgo

Apenas el 20% de los episodios cardiovasculares se presentan en *ausencia de factores de riesgo identificables.* Por ejemplo, en pacientes previamente sanas, más del 75% de los episodios cardiovasculares se presentan en mujeres con concentraciones de colesterol ligado a LDL inferiores a 130 mg/dl (un punto de corte que indica un riesgo límite). Otros factores que contribuyen al riesgo son los siguientes:

- *Inflamación.* En todas las etapas de la formación de la placa ateromatosa se observan células inflamatorias, que están estrechamente relacionadas con la progresión y la rotura de esta lesión (v. comentario siguiente). Existen algunas evidencias de que el estado proinflamatorio sistémico se asocia al desarrollo de ateroesclerosis y por eso se han empleado medidas de inflamación sistémica para estratificar el riesgo. De los distintos marcadores sistémicos de inflamación, la medición de la *proteína C reactiva (CRP)* se ha convertido en uno de los métodos más sencillos y sensibles. La CRP es un reactante de fase aguda sintetizado principalmente en el hígado en respuesta a diversas citocinas inflamatorias. En algunos estudios, *las concentraciones de CRP predicen de forma independiente el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca, incluso en los individuos aparentemente sanos* (fig. 10.9). Sin embargo, estos estudios tienen confusión por la falta de una definición exacta de «individuo sano», dado que los pacientes asintomáticos pueden tener lesiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

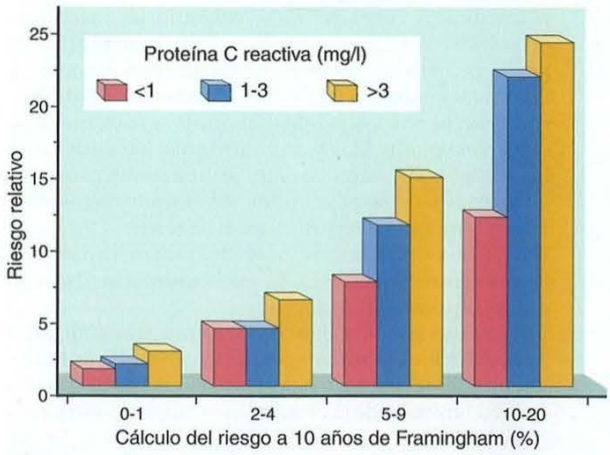


Figura 10.9 Valor pronóstico de la proteína C reactiva (CRP) en la enfermedad arterial coronaria. El riesgo relativo (eje y) refleja el riesgo de un episodio cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio). El eje x muestra el riesgo a 10 años de un episodio cardiovascular, calculado a partir de los factores de riesgo tradicionales identificados en el estudio de Framingham. En cada grupo de riesgo las concentraciones de CRP permiten estratificar mejor a los pacientes. *(Datos tomados de Ridker PM, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.* N Engl J Med *347:1557, 2002.)*

ateroescleróticas significativas con inflamación asociada. Por eso, las concentraciones altas de CRP pueden ser un marcador de ateroesclerosis asintomática. Además, no existe evidencia directa de que la reducción de la CRP disminuya el riesgo cardiovascular ni de que esté implicada en la formación del ateroma. Es interesante recordar que la CRP disminuye cuando se abandona el tabaco, se pierde peso o se practica ejercicio, factores todos que pueden reducir el riesgo de ateroesclerosis de forma independiente. Por eso, no se sabe todavía si la elevación de la CRP es un marcador o una consecuencia de la inflamación en la placa.

- *Hiperhomocisteinemia.* Las concentraciones séricas de homocisteína se correlacionan con ateroesclerosis coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y trombosis venosa. La *homocistinuria*, que se debe a errores congénitos del metabolismo poco frecuentes, eleva la homocisteína circulante (mayor de 100 µmol/l) y se asocia a enfermedad vascular de inicio temprano. Aunque las concentraciones bajas de folato y vitamina B_{12} pueden aumentar las concentraciones de homocisteína, la ingesta suplementaria de la vitamina no afecta a la incidencia de la enfermedad cardiovascular.
- *Síndrome metabólico.* Asociado a obesidad central (v. capítulo 8), esta entidad clínica se caracteriza por resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (triglicéridos elevados y HDL disminuidas), hipercoagulabilidad y un estado proinflamatorio que pueden desencadenarse por las citocinas liberadas desde los adipocitos. La dislipidemia, la hiperglucemia y la hipertensión son factores de riesgo cardíacos, mientras que el estado hipercoagulabilidad sistémica y el estado proinflamatorio pueden contribuir a la disfunción endotelial o a la trombosis.
- *Concentraciones de lipoproteína (a).* La lipoproteína (a) es una partícula de tipo LDL que contiene apolipoproteína B-100 relacionada con la apolipoproteína (a). Las concentraciones de lipoproteína (a) se correlacionan con el riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, independientemente de las concentraciones de colesterol total o del ligado a LDL. La apolipoproteína (a) es homóloga al plasminógeno, lo que sugiere una posible relación entre la trombogenia y las moléculas circulantes que potencian la ateroesclerosis.
- Las *concentraciones elevadas de procoagulantes* son factores predictivos potentes del riesgo de episodios cardiovasculares mayores, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. La activación excesiva de la trombina, que, recuérdese, puede iniciar la inflamación a través de la escisión de receptores activados por proteasa (PAR; v. capítulo 4) en los leucocitos, el endotelio y otras células, podría ser especialmente aterógena.
- *Hematopoyesis clonal.* Actualmente, se sabe que un porcentaje sorprendente de ancianos tienen una hematopoyesis clonal (v. capítulo 12), caracterizada por la presencia de un clon principal de células en la médula que han adquirido mutaciones conductoras somáticas en uno o más genes supresores de tumores u oncogenes conocidos. A pesar de estas mutaciones, el estudio de poblaciones en sangre periférica de estos pacientes arroja valores normales. De forma inesperada, los estudios epidemiológicos indican que la hematopoyesis clonal se asocia a un alto riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, posiblemente por las alteraciones en la función de las células inmunitarias innatas derivadas de las células madre hematopoyéticas mutadas. Se están realizando más trabajos para confirmar esta asociación y determinar su base mecánica.
- *Otros factores* asociados a riesgos difíciles de cuantificar son la falta de ejercicio y llevar una vida estresante y competitiva («personalidad tipo A»).

Patogenia

La noción actual de la patogenia forma parte de la *hipótesis de la respuesta ante la agresión*. Este modelo contempla la ateroesclerosis como una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial ante una lesión endotelial. La progresión de la lesión implica la interacción de lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, linfocitos T y componentes celulares de la pared arterial (fig. 10.10). De acuerdo con este modelo, la ateroesclerosis es consecuencia de los siguientes sucesos patógenos:

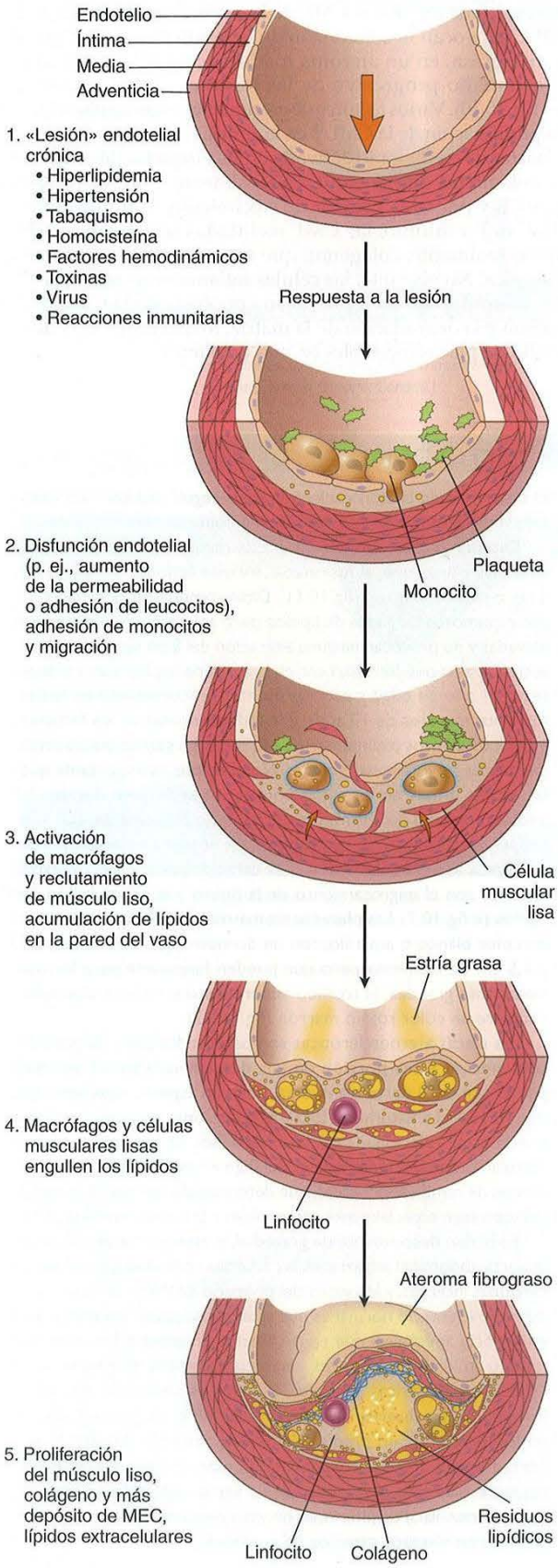
- *Lesión de CE* (y la disfunción endotelial resultante), que aumenta la permeabilidad, la adhesión de los leucocitos y la trombosis.
- *Acumulación de lipoproteínas* (principalmente, LDL oxidadas y cristales de colesterol) en la pared del vaso.
- *Adhesión plaquetaria.*
- *Adhesión de monocitos al endotelio, migración en la íntima y diferenciación en macrófagos y células espumosas.*
- *Acumulación de lípidos dentro de los macrófagos*, que responden liberando citocinas inflamatorias.
- *Reclutamiento de CML* debido a los factores liberados desde las plaquetas, los macrófagos y las células de la pared vascular activadas.
- *Proliferación de las CML y producción de MEC.*

A continuación, se comentan algunos detalles del proceso.

Lesión endotelial

La lesión de las CE es el pilar de la respuesta a la hipótesis de la lesión. La pérdida de CE como consecuencia de cualquier tipo de lesión (inducida experimentalmente por la denudación mecánica, fuerzas hemodinámicas, depósito de inmunocomplejos, irradiación o agentes químicos) da lugar al engrosamiento de la íntima, en presencia de dietas ricas en lípidos, y, a continuación, se producen los ateromas típicos. No obstante, las lesiones ateroescleróticas iniciales en el ser

booksmedicos.org



humano comienzan en zonas de endotelio intacto aunque disfuncional. Estas CE disfuncionales presentan aumento de la permeabilidad, al mismo tiempo que mejoran la adhesión de los leucocitos y la expresión genética alterada, procesos todos ellos que pueden contribuir al desarrollo de la ateroesclerosis.

Los desencadenantes sospechados como causa de las lesiones ateromatosas iniciales son la hipertensión, la hiperlipidemia, las toxinas del humo de tabaco y la homocisteinemia. Las citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF]) también pueden estimular patrones proaterógenos en la expresión genética de las CE. A pesar de todo lo indicado, las dos causas más importantes de la disfunción endotelial son los trastornos hemodinámicos y la hipercolesterolemia.

Trastornos hemodinámicos

La importancia de los factores hemodinámicos en la aterogenia se confirma al observar que las placas tienden a producirse en el orificio de los vasos salientes, en los puntos de ramificación y siguiendo la pared posterior de la aorta abdominal, donde hay un flujo sanguíneo turbulento. En estudios *in vitro* se demuestra, además, que el flujo laminar no turbulento conduce a la inducción de genes endoteliales cuyos productos protegen frente a la ateroesclerosis. Estos genes «ateroprotectores» pueden explicar la localización, nunca aleatoria, de las lesiones ateroescleróticas iniciales.

Lípidos

Habitualmente, los lípidos son transportados por el torrente sanguíneo unidos a apoproteínas (formando complejos de lipoproteínas). Las *dislipoproteinemias* pueden ser consecuencia de mutaciones de genes que codifican los receptores de apoproteínas o lipoproteínas o de trastornos que alteran el metabolismo lipídico, como el síndrome nefrótico, el alcoholismo, el hipotiroidismo o la diabetes mellitus. Las anomalías más habituales de las lipoproteínas en la población general (y, de hecho, presentes en muchos supervivientes a un infarto de miocardio) son: 1) el aumento de las concentraciones de colesterol ligado a LDL; 2) la disminución de las concentraciones de colesterol ligado a HDL, y 3) el incremento de las concentraciones de lipoproteína (a).

Varias líneas de datos implican la participación de la hipercolesterolemia en la aterogenia:

- Los lípidos que predominan en las placas ateromatosas son el colesterol y los ésteres de colesterol.
- Los defectos genéticos de la captación y del metabolismo de las lipoproteínas que causan la hiperlipoproteinemia se asocian a ateroesclerosis acelerada. Por tanto, la hipercolesterolemia familiar homocigótica, causada por receptores de LDL defectuosos y captación inadecuada de las LDL en el hígado, puede provocar un infarto de miocardio, incluso en personas de 20 años.
- Otros trastornos genéticos o adquiridos (p. ej., diabetes mellitus o hipotiroidismo) que provoquen hipercolesterolemia como causa de la ateroesclerosis prematura.
- Algunos análisis epidemiológicos (p. ej., el estudio de Framingham) demuestran una correlación significativa

Figura 10.10 Respuesta a la lesión en la aterogenia: *1.* Normal. 2. Lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas. *3.* Migración de monocitos y células musculares lisas a la íntima, con activación de los macrófagos. *4.* Captación de lípidos modificados por macrófagos y células musculares lisas, con su posterior activación. *5.* Proliferación de células musculares lisas de la íntima y elaboración de matriz extracelular, formando una placa bien desarrollada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

entre las concentraciones plasmáticas de colesterol total o ligado a LDL y la intensidad de la ateroesclerosis.
- La reducción del colesterol sérico mediante dieta o fármacos frena la velocidad de progresión de la ateroesclerosis, provoca la regresión de algunas placas y reduce el riesgo de episodios cardiovasculares.

Los mecanismos por los cuales la dislipidemia contribuye a la aterogenia son los siguientes:
- La hiperlipidemia crónica, en particular la hipercolesterolemia, puede alterar directamente la función de las CE al aumentar la producción local de radicales libres de oxígeno, que, entre otras actividades, aceleran la eliminación del NO y, en consecuencia, amortiguan su actividad vasodilatadora.
- Las lipoproteínas se acumulan dentro de la íntima cuando hay hiperlipidemia crónica. Según las teorías, allí generan dos derivados de actividad patógena, *LDL oxidadas y cristales de colesterol*. Las LDL se oxidan mediante la acción de los radicales libres de oxígeno generados localmente por los macrófagos o las CE y son ingeridas por los macrófagos a través de un *receptor eliminador*, dando lugar a la formación de *células espumosas*. Las LDL oxidadas estimulan la liberación local de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, que aumentan el reclutamiento de monocitos y son citotóxicos para las CE y CML. Más recientemente, se ha demostrado que los diminutos cristales extracelulares que se encuentran en las lesiones ateroescleróticas tempranas actúan como señales de «alerta» que pueden activar las células inmunitarias innatas, como los monocitos y los macrófagos para producir IL-1 y otros mediadores proinflamatorios.

Inflamación

La inflamación contribuye al inicio, a la progresión y a la aparición de complicaciones de las lesiones ateroescleróticas. Los vasos normales no inducen la unión de células inflamatorias, pero, cuando comienza la aterogenia, las CE disfuncionales expresan moléculas de adhesión que promueven la adhesión de los leucocitos, en particular, los monocitos y los linfocitos T que migran hacia el interior de la íntima bajo la influencia de las quimiocinas producidas localmente.
- Los *monocitos se diferencian en macrófagos* y engullen ávidamente las lipoproteínas, incluidas las LDL oxidadas y los pequeños cristales de colesterol. Precisamente, estos últimos parecen ser los que promueven en mayor medida la inflamación mediante la activación de los inflamasomas y la consiguiente liberación de IL-1 (v. capítulo 5). Los macrófagos activados también producen radicales de oxígeno tóxicos, los cuales provocan la oxidación de las LDL y elaboran factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las CML.
- El reclutamiento de los *linfocitos T* hacia la íntima interactúa con los macrófagos y también contribuye a la inflamación crónica. En este caso, no queda claro si los linfocitos T están respondiendo a antígenos específicos (p. ej., antígenos bacterianos o víricos o a proteínas de choque térmico [v. más adelante] o componentes modificados de la pared arterial y lipoproteínas) o si son activados de forma inespecífica por el medio inflamatorio local. No obstante, los linfocitos T activados que residen en las lesiones de la íntima en crecimiento elaboran citocinas inflamatorias (p. ej., IFN-γ), que estimulan a los macrófagos y a las CE y CML.
- Como consecuencia del estado de inflamación crónica, los leucocitos activados y las células de la pared vascular liberan factores de crecimiento que promueven la proliferación de la CML y la síntesis de matriz.

Proliferación de CML y síntesis de matriz

La proliferación de las CML de la íntima y el depósito de la MEC provocan la conversión de la lesión más temprana, la estría grasa, en un ateroma maduro, contribuyendo así al crecimiento progresivo de las lesiones ateroescleróticas (v. fig. 10.10). Varios factores de crecimiento están implicados en la proliferación de la CML y en la síntesis de matriz, como son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (liberado por las plaquetas que se adhieren localmente, por macrófagos, por CE y por CML), factor de crecimiento de fibroblastos y TGF-α. Por último, las CML reclutadas sintetizan la MEC (principalmente, colágeno), que estabiliza la placa ateroesclerótica. No obstante, las células inflamatorias activadas de los ateromas también provocan apoptosis de la CML de la íntima y la degradación de la matriz, lo que propicia el desarrollo de placas inestables (v. más adelante).

MORFOLOGÍA

El desarrollo de la ateroesclerosis suele seguir una serie de cambios morfológicos, que se describen a continuación.

Estrías grasas. Las estrías grasas comienzan como máculas amarillas planas que, al fusionarse, forman lesiones alargadas de 1 cm o más de longitud (fig. 10.11). Están compuestas por macrófagos espumosos cargados de lípidos, pero solo están mínimamente elevadas y no provocan ninguna alteración del flujo significativa. Las estrías grasas pueden aparecer en la aorta de los lactantes menores de 1 año de edad y están presentes prácticamente en todos los niños mayores de 10 años, con independencia de los factores genéticos, clínicos o alimentarios. No todas las estrías grasas están destinadas a evolucionar a placas. No obstante, es importante que las estrías grasas de los vasos coronarios se formen durante la adolescencia en las mismas localizaciones anatómicas que son propensas al desarrollo de las placas en edades posteriores.

Placa ateroesclerótica. Las características clave de estas lesiones son el engrosamiento de la íntima y la acumulación de lípidos (v. fig. 10.7). Las placas ateromatosas son lesiones elevadas de color blanco o amarillo, con un diámetro que varía entre 0,3 y 1,5 cm de diámetro, pero que pueden fusionarse para formar masas más grandes. El trombo superpuesto en placas ulceradas adquiere un color rojo o marrón (fig. 10.12).

Las placas ateroescleróticas son parcheadas y, por lo general, solo afectan a una porción de una determinada pared arterial, por lo que en el corte transversal tiene un aspecto «excéntrico» (fig. 10.13A). La naturaleza focal de las lesiones ateroescleróticas puede estar relacionada con los caprichos de la hemodinámica vascular. Las alteraciones locales del flujo, como las turbulencias en puntos de ramificación, hacen que determinadas partes de la pared del vaso sean especialmente susceptibles a la formación de la placa.

En orden descendente de gravedad, la ateroesclerosis afecta a la aorta abdominal infrarrenal, las arterias coronarias, poplíteas y carótidas internas, y los vasos del polígono de Willis. Incluso en el mismo paciente, lo normal es que la ateroesclerosis sea más grave en la aorta abdominal que en la torácica. En general, los vasos de las extremidades superiores están conservados, al igual que las arterias mesentéricas y renales, excepto en su orificio de salida. Es importante observar que la gravedad de la ateroesclerosis en un lecho vascular no predice siempre la situación de otro (p. ej., aorta frente a arterias coronarias); a pesar de todo, en cualquier paciente concreto la gravedad suele ser comparable en todo el aparato vascular. Por último, en un vaso concreto suelen coexistir lesiones en diversos estadios de gravedad.

booksmedicos.org

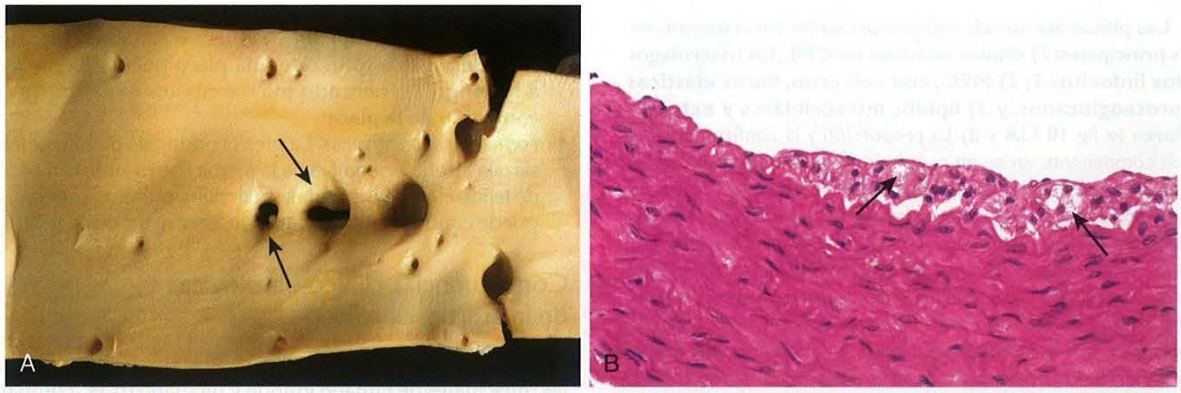


Figura 10.11 Estrías grasas. (A) Aorta con estrías grasas *(flechas)*, principalmente cerca del orificio de salida de las ramificaciones vasculares. (B) Estría grasa en un conejo con hipercolesterolemia experimental que muestra células espumosas de la íntima derivadas de los macrófagos *(flechas)*. *(B, por cortesía de Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.)*

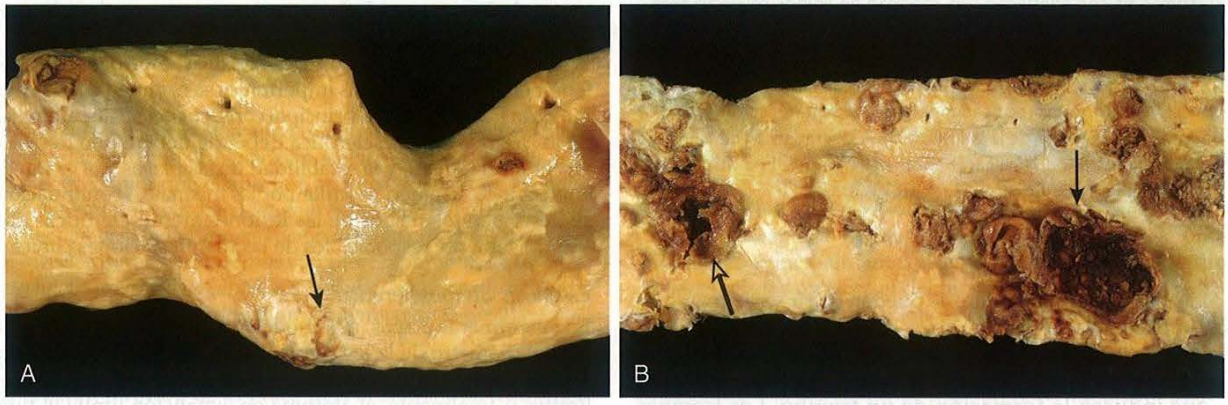


Figura 10.12 Lesiones ateroescleróticas. (A) Aorta con ateroesclerosis leve, formada por placas fibrosas, una de ellas marcada con la *flecha*. (B) Aorta con lesiones complicadas graves difusas, incluida una placa ulcerada *(flecha hueca)* y una lesión con trombo suprayacente *(flecha sólida)*.

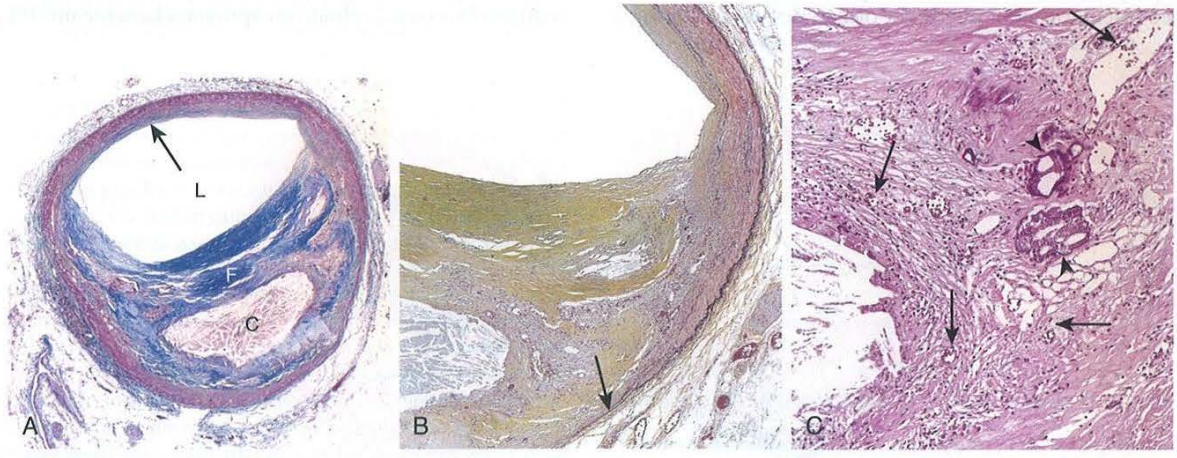


Figura 10.13 Placa ateroesclerótica en la arteria coronaria. (A) Estructura general que muestra la cubierta fibrosa *(F)* y un núcleo necrótico central (principalmente, lipídico) *(C)*; el colágeno (azul) se tiñe con tricrómico de Masson. La luz *(L)* está moderadamente estenosada por esta lesión excéntrica, que deja intacta parte de la pared del vaso *(flecha)*. (B) Imagen a aumento moderado de la placa mostrada en la imagen A, teñida para elastina (negro). Las membranas elásticas internas y externas están atenuadas, y la capa media de la arteria está adelgazada bajo la placa más avanzada *(flecha)*. (C) Imagen de gran aumento de la unión de la cápsula fibrosa y del núcleo, que muestra células inflamatorias dispersas, calcificación *(puntas de flecha)* y neovascularización *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las placas ateroescleróticas contienen tres componentes principales: 1) células, incluidas las CML, los macrófagos y los linfocitos T; 2) MEC, con colágeno, fibras elásticas y proteoglucanos, y 3) lípidos intracelulares y extracelulares (v. fig. 10.13A y B). La proporción y la configuración de cada componente varían en cada lesión. Normalmente, las placas presentan una cápsula fibrosa superficial formada por CML y un colágeno relativamente denso. En la zona en que esa cápsula se une a la pared del vaso («hombro») existe una zona más celular que contiene macrófagos, linfocitos T y CML. Bajo la cápsula fibrosa hay un núcleo necrótico que contiene lípidos (principalmente, colesterol y ésteres de colesterol), restos necróticos, macrófagos cargados con lípidos y CML **(células espumosas)**, fibrina, trombos con un nivel variable de organización y otras proteínas plasmáticas. Con frecuencia, el colesterol extracelular adopta la forma de agregados cristalinos, que, al ser eliminados durante el procesamiento rutinario del tejido, dejan tras de sí las «hendiduras de colesterol» vacías. La periferia de las lesiones muestra **neovascularización** (con la proliferación de vasos sanguíneos pequeños) (fig. 10.13C). La zona media en la profundidad de la placa puede atenuarse y mostrar fibrosis secundaria a la atrofia y a la pérdida del músculo liso. Los ateromas típicos contienen una cantidad de lípidos relativamente abundante, pero algunas de las denominadas **placas fibrosas** están compuestas casi exclusivamente por CML y tejido fibroso.

Normalmente, las placas aumentan progresivamente de tamaño con el tiempo como consecuencia de la degeneración y de la muerte de las células, de la síntesis y de la degradación de la MEC (remodelado), y de la organización del trombo. Los ateromas también sufren calcificación (v. fig. 10.13C).

Las placas de ateroesclerosis pueden sufrir varios cambios con importancia clínica:

- *Rotura, ulceración o erosión* de la superficie luminal de la placa, con exposición de sustancias muy trombógenas y que inducen la **formación de un trombo.** Los trombos pueden ocluir la luz de forma parcial o total y ocasionar isquemia del tejido (p. ej., en el corazón) (v. capítulo 11) (fig. 10.14). Si el paciente sobrevive, los trombos se organizan e incorporan a la placa en crecimiento.
- *Hemorragia intraplaca.* La rotura de la cubierta fibrosa suprayacente o de los vasos de pared fina en los focos de neovascularización puede ser origen de una hemorragia intraplaca, que genera un hematoma que puede asociarse a una expansión rápida de la placa o rotura de la misma.
- *Ateroembolia.* La rotura de una placa puede liberar restos a la sangre, generando microémbolos constituidos por contenido de la placa.
- *Formación de aneurismas.* La presión inducida por ateroesclerosis o la atrofia isquémica de la media subyacente con pérdida de tejido elástico ocasionan un debilitamiento estructural que puede conducir a una dilatación aneurismática y rotura.

Consecuencias clínico-patológicas de la ateroesclerosis

Las arterias elásticas grandes (p. ej., aorta, carótidas e ilíacas) y las musculares de tamaño grande y mediano (p. ej., coronarias, renales y poplíteas) son los vasos que resultan afectados con mayor frecuencia por la ateroesclerosis. En consecuencia, es más probable que esta enfermedad se presente con signos y síntomas relacionados con la isquemia cardíaca, cerebral, renal o de extremidades inferiores. **El infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (accidente cerebrovascular), el aneurisma aórtico y la enfermedad vascular periférica (gangrena de las extremidades) son las consecuencias clínicas más importantes de la ateroesclerosis.**

La evolución natural, las características morfológicas y los fenómenos patógenos más importantes se resumen en el esquema de la figura 10.15. La principal consecuencia fisiopatológica de las lesiones ateroesclerótica depende del tamaño del vaso afectado, el tamaño y la estabilidad de las placas y el grado de alteración de la pared vascular por las mismas. A continuación, se describen los rasgos de las lesiones ateroescleróticas que son típicamente responsables de las manifestaciones clínicas.

Estenosis ateroesclerótica

En las primeras etapas, el remodelado de la media tiende respeta el diámetro de la luz aumentando la circunferencia total del vaso. Sin embargo, el remodelado está sujeto a ciertos límites y, finalmente, el ateroma en expansión limita el flujo sanguíneo. Aunque esto suele ocurrir por un cambio agudo en la placa (se describe a continuación), también puede aparecer de forma gradual. La *estenosis crítica* es el punto clave en el que la oclusión crónica limita el flujo tan intensamente que la demanda tisular es mayor que el aporte sanguíneo. En la circulación coronaria (y en otras) se produce normalmente cuando el vaso está ocluido en aproximadamente un 70%. En

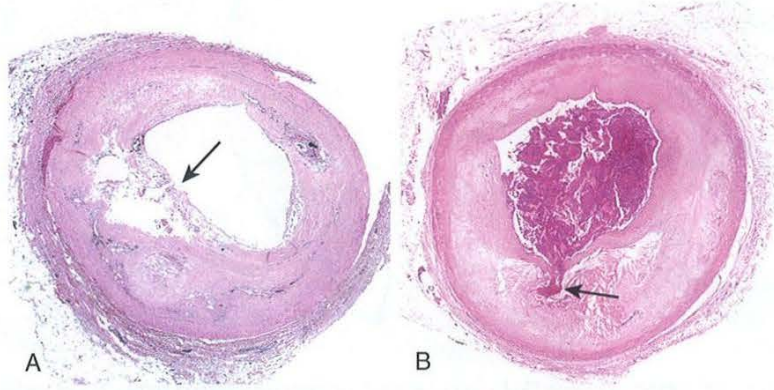


Figura 10.14 Rotura de la placa ateroesclerótica. (A) Rotura de la placa sin trombo superpuesto, en un paciente que falleció súbitamente. (B) Trombosis coronaria aguda superpuesta a una placa ateroesclerótica con alteración focal de la cápsula fibrosa, lo que provoca un infarto de miocardio mortal. En A y B la *flecha* indica el lugar de rotura de la placa. *(B, reproducido a partir de Schoen FJ:* Interventional and surgical cardiovascular pathology: clinical correlations and basic principles, *Philadelphia, 1989, Saunders, p 61.)*

booksmedicos.org

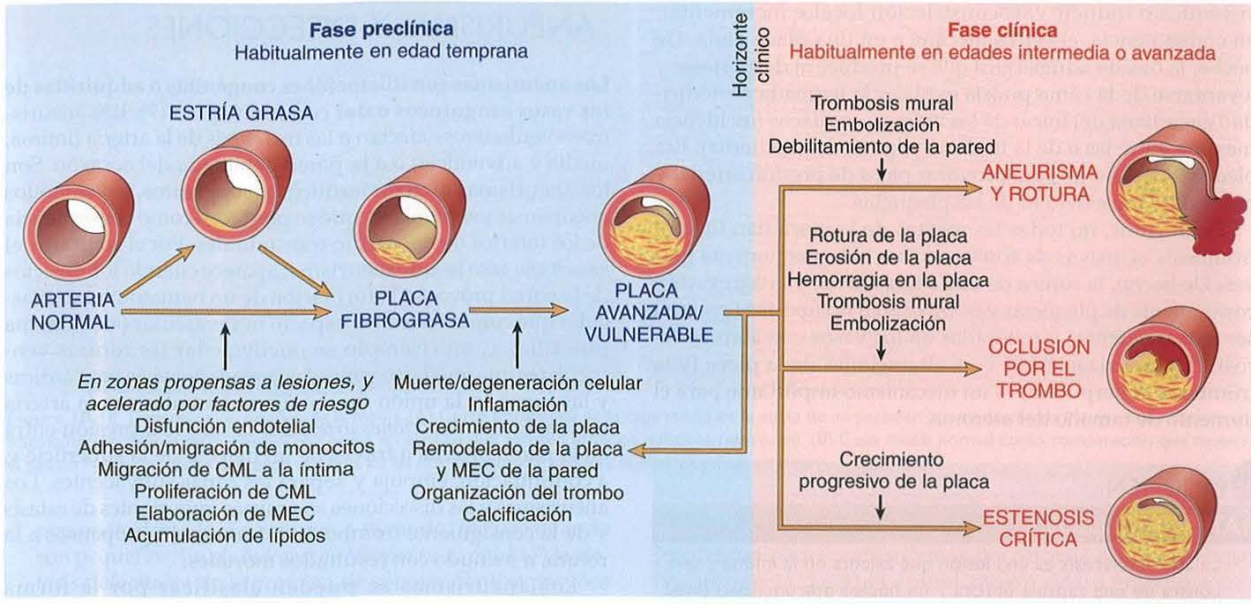


Figura 10.15 Resumen de la evolución natural, de las características morfológicas, de los fenómenos patógenos principales y de las complicaciones clínicas de la ateroesclerosis.

reposo, los pacientes afectados tienen una perfusión cardíaca adecuada, pero con el ejercicio, por poco que sea, la demanda es mucho mayor que el aporte y aparece dolor torácico, debido a la isquemia cardíaca *(angina estable)* (v. capítulo 11). Las consecuencias de la hipoperfusión arterial crónica debida a la ateroesclerosis en varios lechos vasculares comprenden *isquemia intestinal, muerte súbita cardíaca, CI crónica, encefalopatía isquémica* y *claudicación intermitente* (dolor isquémico de la pierna).

Modificaciones agudas en la placa

La erosión o rotura de la placa desencadena una trombosis que provoca la obstrucción vascular parcial o completa y, a menudo, un infarto tisular (v. fig. 10.15). Las modificaciones que sufre la placa se clasifican en tres categorías generales:

- *Rotura/fisura,* que exponen los componentes altamente trombógenos de la placa.
- *Erosión/ulceración,* que exponen la membrana basal subendotelial trombógena a la sangre.
- *Hemorragia en el ateroma,* con expansión de su volumen.

En la actualidad, se sabe que a menudo las placas responsables de los infartos de miocardio y de otros síndromes coronarios agudos son asintomáticas antes de que se produzca el episodio agudo; los síntomas se desencadenan por una trombosis en una lesión que antes no producía una oclusión importante de la luz. La preocupante conclusión que se extrae de esto es que un gran número de personas asintomáticas tienen riesgo de sufrir un episodio coronario extremadamente grave. Las causas de las modificaciones agudas de la placa son complejas y entre ellas se encuentran factores intrínsecos (p. ej., estructura y composición de la placa) y extrínsecos (p. ej., presión arterial). Al combinarse, dichos factores debilitan la integridad de la placa, de modo que es incapaz de soportar las fuerzas de cizallamiento vasculares.

Parece que algunos tipos de placas tienen un riesgo de rotura particularmente alto. Esas placas son las que contienen gran cantidad de células espumosas y lípidos extracelulares abundantes, las que tienen una cápsula fibrosa fina que contiene pocas CML y las que contienen cúmulos de células inflamatorias. Las placas con alto riesgo de rotura se denominan *placas vulnerables* (fig. 10.16). La cápsula fibrosa también sufre un continuo remodelado. Como su fuerza mecánica y su estabilidad son proporcionales a su contenido de colágeno, el equilibrio entre la síntesis y la degradación del mismo afecta a la integridad de la cápsula. El colágeno de las placas ateroescleróticas se sintetiza principalmente en las CML, por lo que la pérdida de estas células provoca el debilitamiento de la cápsula.

En general, **la inflamación de la placa aumenta la degradación del colágeno y reduce su síntesis, con lo que la integridad mecánica de la cápsula se desestabiliza.** Resulta interesante que las estatinas puedan tener un efecto beneficioso, no solo al reducir las concentraciones circulantes de colesterol, sino también al estabilizar las placas al disminuir la inflamación de la placa.

Los factores extrínsecos a las placas también son importantes. Por tanto, la estimulación adrenérgica (como sucede en las emociones intensas) puede aumentar la presión arterial

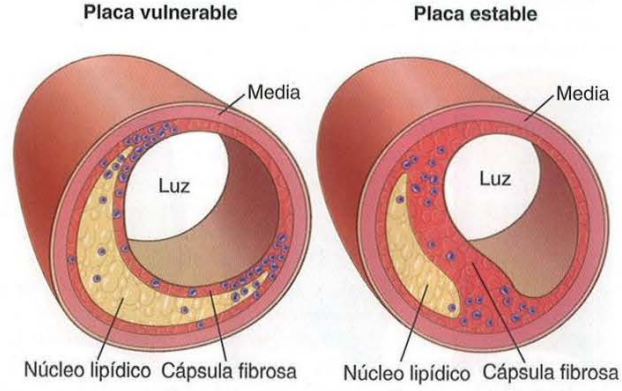


Figura 10.16 Placa ateroesclerótica vulnerable y estable. Las placas estables tienen cápsulas fibrosas engrosadas y con colágeno denso, con inflamación mínima y núcleos ateromatosos subyacentes mínimos, mientras que las placas vulnerables presentan cápsulas fibrosas finas, núcleos lipídicos grandes y aumento de la inflamación. *(Adaptado de Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes,* Circulation *91:2844, 1995.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sistémica o inducir vasoconstricción local e incrementar, en consecuencia, el estrés mecánico en una placa dada. De hecho, la oleada adrenérgica que se produce al despertarse y levantarse de la cama podría explicar la marcada periodicidad circadiana del inicio de los ataques cardíacos (incidencia máxima entre las 6 de la mañana y las 12 del mediodía). Esa oleada es suficiente para provocar picos de presión arterial y potenciar la reactividad de las plaquetas.

Por fortuna, no todas las roturas de la placa dan lugar a trombosis oclusivas de consecuencias extremadamente graves. De hecho, la rotura de una placa silente y la agregación consiguiente de plaquetas y trombosis en la superficie parecen ser más frecuentes y reiteradas en los vasos con ateroesclerosis. La cicatrización de esas alteraciones de la placa (y la trombosis superpuesta) es un mecanismo importante para el aumento de tamaño del ateroma.

RESUMEN

ATEROESCLEROSIS

- La ateroesclerosis es una lesión que asienta en la íntima y que consta de una cápsula fibrosa y un núcleo ateromatoso (literalmente, «aspecto de grumos»), además de CML, MEC, células inflamatorias, lípidos y restos necróticos en la placa.
- La aterogenia depende de la interrelación entre la lesión de la pared del vaso y la inflamación. Todos los factores de riesgo de ateroesclerosis provocan también la disfunción de las CE e influyen en el reclutamiento y en la estimulación de la CML.
- Los principales factores de riesgo modificables de la ateroesclerosis son la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo y la diabetes mellitus.
- Las placas ateroescleróticas se desarrollan y crecen lentamente a lo largo de décadas. Las placas estables pueden producir síntomas relacionados con la isquemia crónica debida a la estenosis de los vasos, mientras que las placas inestables pueden causar complicaciones isquémicas muy llamativas y potencialmente mortales en relación con la rotura aguda, trombosis o embolización de la placa.
- Las placas estables tienden a tener una cápsula fibrosa densa, una acumulación de lípidos mínima y poca inflamación, mientras que las inestables «vulnerables» presentan cápsulas fibrosas finas, núcleos lipídicos grandes e infiltrados inflamatorios relativamente densos.

ANEURISMAS Y DISECCIONES

Los aneurismas son dilataciones congénitas o adquiridas de los vasos sanguíneos o del corazón (fig. 10.17). Los aneurismas «verdaderos» afectan a las tres capas de la arteria (íntima, media y adventicia) o a la pared debilitada del corazón. Son los aneurismas ateroescleróticos y congénitos, así como los aneurismas ventriculares que se producen como consecuencia de los infartos de miocardio transmurales. Por el contrario, el *aneurisma falso* (seudoaneurisma) aparece cuando los defectos de la pared provocan la formación de un hematoma extravascular que comunica con el espacio intravascular («hematoma pulsátil»). Como ejemplo se pueden citar las roturas ventriculares que quedan contenidas por adherencias pericárdicas y las fugas en la unión de un injerto vascular con la arteria nativa. En las *disecciones arteriales*, la sangre a presión entra en la pared arterial a través de un defecto de la superficie y, a continuación, empuja y separa las capas subyacentes. Los aneurismas y las disecciones son causas importantes de estasis y de la consiguiente trombosis, así como son propensos a la rotura, a menudo con resultados mortales.

Los aneurismas se pueden clasificar por la forma (v. fig. 10.17). Los *aneurismas saculares* son excrecencias discretas cuyo diámetro varía entre 5 y 20 cm, y a menudo contienen un trombo en su interior. Los *aneurismas fusiformes* son dilataciones circunferenciales de hasta 20 cm de diámetro que afectan con mayor frecuencia al cayado aórtico, a la aorta abdominal o a las arterias ilíacas.

Patogenia

Las arterias son tejidos dinámicos que deben resistir el estrés mecánico constante del flujo pulsátil de la sangre. Los aneurismas aparecen cuando una alteración de las CML o la MEC comprometen la integridad estructural de la media arterial. Dentro de los factores implicados en la formación de los aneurismas destacan:

- *Síntesis inadecuada o anómala del tejido conjuntivo.* Varias enfermedades hereditarias infrecuentes nos permiten analizar los tipos de anomalías que pueden provocar la formación de un aneurisma. Como se ha descrito anteriormente, el TGF-β regula la proliferación de la CML y la síntesis de la matriz; por tanto, las mutaciones de sus receptores o en las vías de señalización distal hacen que la síntesis de elastina y colágeno sea defectuosa. Los aneurismas de las

Figura 10.17 Aneurismas. (A) Vaso normal. (B) Aneurisma verdadero de tipo sacular. La pared protruye hacia fuera y puede estar adelgazada, pero está intacta. (C) Aneurisma verdadero de tipo fusiforme. Se aprecia la dilatación circunferencial del vaso. (D) Falso aneurisma. La pared está rota, de forma que se crea una acumulación de sangre (hematoma) sellada externamente por tejidos extravasculares adherentes. (E) Disección. La sangre ha entrado en la pared del vaso y ha separado sus capas (disección).

booksmedicos.org

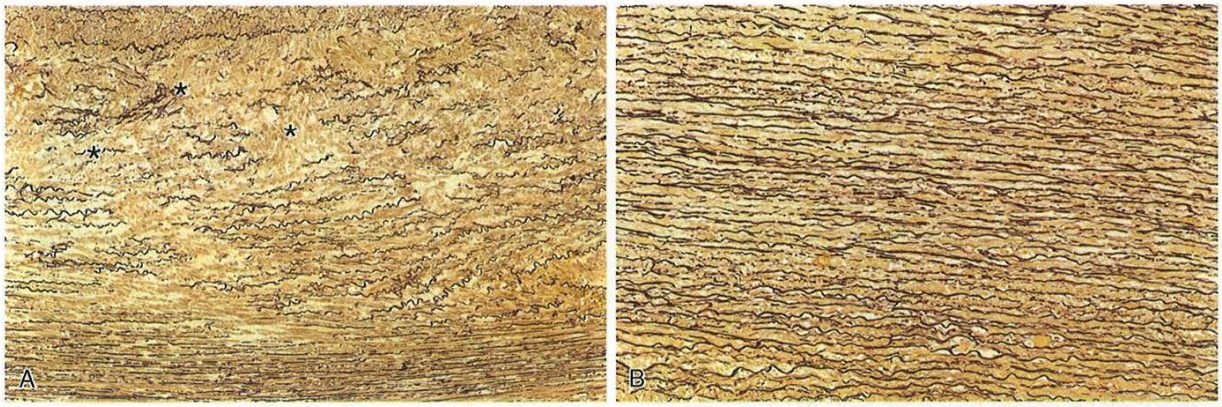


Figura 10.18 Degeneración quística de la media. (A) Corte transversal de la capa media de la aorta de un paciente con síndrome de Marfan, que muestra una fragmentación intensa de la elastina con áreas sin elastina que parecen espacios quísticos *(asteriscos)*. (B) Capa media normal como comparación que muestra el patrón regular en capas del tejido elástico. En las dos imágenes se observa la elastina teñida de negro.

personas afectadas se rompen a menudo, incluso cuando son pequeños. En el *síndrome de Marfan* (v. capítulo 7) la síntesis defectuosa de la proteína de soporte *fibrilina* provoca el aumento de la biodisponibilidad de TGF-β en la pared aórtica, con la consecuente dilatación debida a las alteraciones de la regulación de la señalización y a la pérdida progresiva del tejido elástico. Los defectos en la síntesis del colágeno de tipo III con formación de aneurismas es la característica distintiva del *síndrome de Ehlers-Danlos* de tipo IV (v. capítulo 7).

- *Degradación excesiva del tejido conjuntivo.* El aumento de la expresión de la metaloproteinasa de matriz procedente de los macrófagos en la placa ateroesclerótica contribuye al desarrollo de aneurismas al degradar la MEC en la pared arterial. De igual modo, el descenso de la expresión de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas también favorece la degradación de la MEC. La predisposición genética a la formación de aneurismas en el contexto de una inflamación puede estar relacionada con los polimorfismos de estos factores.
- *Pérdida de CML o modificaciones en su fenotipo de síntesis.* El engrosamiento ateroesclerótico de la íntima puede causar isquemia de la media interior al aumentar la distancia de difusión desde la luz. Por el contrario, la hipertensión sistémica provoca la estenosis de la luz de los vasos vasculares de la aorta, lo que da lugar a isquemia de la media exterior, que termina produciendo la pérdida de las CML y «cambios degenerativos» en la aorta, con fibrosis (sustituyendo el tejido elástico distensible), síntesis inadecuada de MEC y acumulación de cantidades crecientes de proteoglucanos amorfos. Histológicamente, esos cambios se denominan, en su conjunto, *degeneración quística de la media* (fig. 10.18), aunque no se forman quistes verdaderos. Estas modificaciones no son específicas y se producen siempre que la síntesis de la MEC sea defectuosa, como sucede en trastornos hereditarios, como el síndrome de Marfan, y en trastornos adquiridos, como el escorbuto.

Las dos condiciones predisponentes más importantes de los aneurismas aórticos son la ateroesclerosis y la hipertensión. La ateroesclerosis es el factor dominante en los aneurismas de la aorta abdominal, mientras que la hipertensión se asocia a aneurismas de la aorta ascendente. Otras afecciones que debilitan las paredes del vaso y provocan aneurismas son los traumatismos, las vasculitis (v. más adelante), los defectos congénitos y las infecciones, los denominados «aneurismas micóticos», que pueden ser consecuencia de: 1) la embolización de un émbolo séptico, generalmente como complicación de la endocarditis infecciosa; 2) la extensión desde un proceso supurativo adyacente, o 3) la infección directa de la pared arterial por microorganismos circulantes. La sífilis terciaria es una causa infrecuente de aneurismas aórticos. La predilección de las espiroquetas por los vasos vasculares de la aorta torácica ascendente –y la respuesta inmunitaria consecuente ante su presencia– da lugar a una *endoarteritis obliterante* que compromete el flujo sanguíneo hacia la media. La lesión isquémica que se produce provoca la dilatación aneurismática que, en ocasiones, también puede afectar al anillo de la válvula aórtica.

Aneurisma de la aorta abdominal

Los aneurismas que aparecen como consecuencia de la ateroesclerosis suelen afectar a la aorta abdominal y las arterias ilíacas comunes y pueden afectar también al cayado aórtico y la aorta torácica descendente. Los aneurismas de la aorta abdominal (AAA) son frecuentes en hombres y fumadores y es raro que aparezcan antes de los 50 años de edad. La ateroesclerosis es una causa principal de AAA, pero claramente contribuyen otros factores, dado que la incidencia es inferior al 5% en los hombres mayores de 60 años a pesar de la presencia casi universal de ateroesclerosis en la aorta abdominal en esta población.

En la mayor parte de los casos, los AAA se producen por degradación de la MEC mediada por enzimas proteolíticas liberadas a partir del infiltrado inflamatorio en las lesiones ateroescleróticas. Las placas ateroescleróticas también dificultan la difusión de nutrientes y desechos entre la luz vascular y la pared arterial, lo que tiene efecto negativo sobre las CML de la media. Esta combinación de efectos causa que la media sufra degeneración y necrosis, con el consiguiente adelgazamiento de la pared arterial. Parece que en algunos individuos existe predisposición familiar a sufrir AAA, independientemente de la predilección genética por la ateroesclerosis o la hipertensión. Es importante recordar que los fumadores que sufren un AAA suelen tener una enfermedad pulmonar obstructiva crónica más grave, sobre todo enfisema, lo que sugiere que tienen una predisposición constitucional a presentar trastornos causados por la degradación de la MEC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Normalmente, los aneurismas de la aorta abdominal se presentan entre las arterias renales y la bifurcación aórtica. Pueden ser saculares o fusiformes y miden hasta 15 cm de diámetro y 25 cm de longitud (fig. 10.19). En la inmensa mayoría de los casos se aprecia una ateroesclerosis extensa con adelgazamiento y destrucción focal de la media subyacente. Por lo general, el saco aneurismático contiene trombos murales blandos, laminados y mal organizados que llenan gran parte del segmento dilatado. No es infrecuente que se acompañen de aneurismas más pequeños en la arteria ilíaca. A continuación se describen algunas de las variantes menos frecuentes de aneurismas de aorta:

- Los **AAA inflamatorios** son un subtipo diferenciado que se caracteriza por fibrosis periaórtica densa que contiene inflamación linfoplasmocítica abundante con muchos macrófagos y células gigantes.
- Un subgrupo de AAA inflamatorios pueden ser la manifestación vascular de una entidad recientemente descrita y que se llama **enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (IgG4).** Este trastorno se caracteriza por fibrosis del tejido asociada a un infiltrado de células plasmáticas que con frecuencia expresan IgG4. Como se comenta en el capítulo 5, las enfermedades relacionadas con IgG4 pueden afectar diversos tejidos, como el páncreas, la vía biliar, la tiroides o las glándulas salivales. Los pacientes afectados tienen aortitis y periaortitis que debilitan la pared lo suficiente como para producir un aneurisma. Es importante reconocer esta entidad porque responde bien al tratamiento con esteroides.
- Los **AAA micóticos** se producen cuando los microorganismos circulantes (como en la bacteriemia de una endocarditis infecciosa) siembran la pared del aneurisma o el trombo asociado. La supuración resultante acelera la destrucción de la capa media y puede provocar la dilatación rápida y la rotura del vaso.

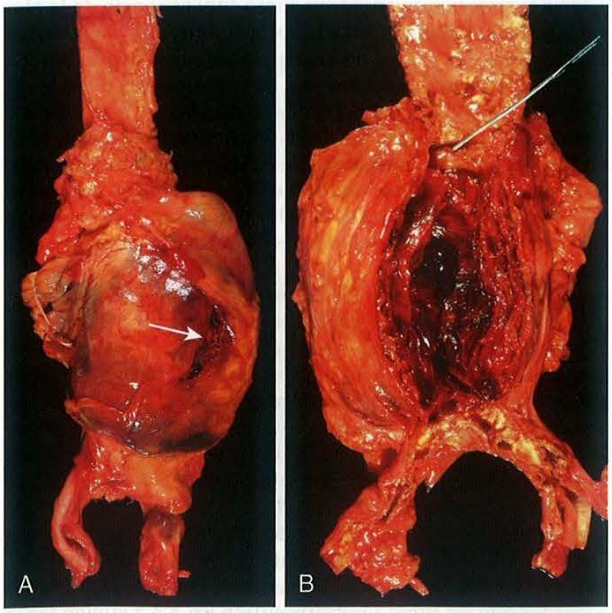


Figura 10.19 Aneurisma de la aorta abdominal. (A) Ubicación exterior de la rotura de un aneurisma aórtico de gran tamaño indicado por la *flecha*. (B) Aorta abierta, con la localización del tracto de rotura indicada por una *sonda*. La pared del aneurisma está adelgazada, y en el interior de la luz hay un trombo grande formado por capas.

Consecuencias clínicas

Las consecuencias clínicas de los AAA consisten en:

- *Obstrucción* de los vasos que nacen de la aorta (p. ej., arterias renales, ilíacas, vertebrales o mesentéricas), dando lugar a la isquemia de los riñones, de las piernas, de la médula espinal o del tubo digestivo, respectivamente.
- *Embolia* de material ateromatoso (p. ej., cristales de colesterol) o trombos murales.
- *Pinzamiento de estructuras adyacentes* (p. ej., compresión de un uréter o erosión vertebral por el aneurisma en expansión).
- *Masa abdominal* (a menudo, pulsátil a la palpación) que simula un tumor.
- *Rotura* de la cavidad peritoneal o de tejidos retroperitoneales, provocando una hemorragia masiva, a menudo mortal.

El riesgo de rotura está relacionado con el tamaño de los AAA. Los de 4 cm o menos de diámetro casi nunca estallan, mientras que los que miden entre 4 y 5 cm lo hacen a un ritmo del 1% al año. El riesgo aumenta hasta el 11% al año para los AAA de 5-6 cm de diámetro y hasta el 25% al año cuando son mayores de 6 cm de diámetro. Por tanto, el tratamiento de los aneurismas que miden 5 cm de diámetro o más es quirúrgico, ya sea mediante colocación abierta de un injerto protésico tubular o mediante la inserción endoluminal de endoprótesis (soportes expansibles de alambre revestido de una funda de tejido). Es vital que se intervenga a tiempo, ya que la tasa de mortalidad de los procedimientos programados es del 5% en comparación con una tasa cercana al 50% en la cirugía de urgencia después de la rotura.

Un aspecto que merece ser destacado es que, al tratarse la ateroesclerosis de una enfermedad sistémica, es muy probable que un paciente con AAA también presente ateroesclerosis en otros lechos vasculares y, por tanto, tenga un riesgo significativamente aumentado de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.

Aneurisma aórtico torácico

Los aneurismas de la aorta torácica se suelen asociar a hipertensión, válvulas aórticas bicúspides y síndrome de Marfan. Con menos frecuencia, los responsables son trastornos asociados a mutaciones en la vía de transmisión de señales de TGF-β. Estos aneurismas muestran los siguientes signos y síntomas:

- *Dificultad respiratoria o para alimentarse* debido a la compresión de las vías respiratorias o del esófago, respectivamente, por invasión de estructuras mediastínicas.
- *Tos persistente* por la irritación de los nervios laríngeos de repetición.
- *Dolor* causado por la erosión ósea (es decir, costillas y cuerpos vertebrales).
- *Cardiopatía* debida a insuficiencia valvular o estenosis del orificio coronario, insuficiencia cardíaca inducida por la insuficiencia valvular aórtica.
- *Disección o rotura aórtica.*

Disección aórtica

La disección aórtica se produce cuando la sangre separa los planos laminares de la media para formar un canal lleno de sangre dentro de la pared aórtica (fig. 10.20). Este proceso puede resultar mortal si la sangre que va creando la disección rompe la adventicia y se escapa hacia espacios adyacentes. La disección aórtica no tiene por qué asociarse a dilatación de ese

booksmedicos.org

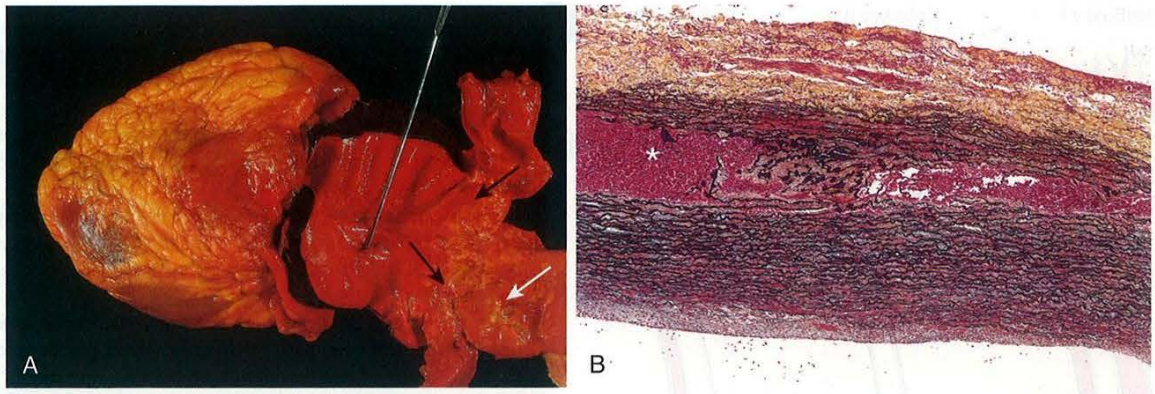


Figura 10.20 Disección aórtica. (A) Aorta abierta con una disección proximal que se origina a partir de un pequeño desgarro oblicuo de la íntima *(identificado por la sonda)* asociado a un hematoma intramural. Obsérvese que el desgarro de la íntima se produjo en una región que, en su mayor parte, carecía de placa ateroesclerótica. El borde distal del hematoma intramural *(flechas negras)* se encuentra en el borde de una zona extensa con ateroesclerosis *(flecha blanca)*, que detuvo la propagación de la disección. (B) Corte histológico que muestra la disección y el hematoma intramural *(asterisco)*. En este corte, teñido con la tinción de Movat, las capas elásticas de la aorta se ven en negro, y la sangre, en rojo.

vaso, por lo que deberá evitarse el uso del término *aneurisma disecante*, empleado en el pasado. La disección aórtica se presenta en dos grupos de edad: 1) hombres de 40 a 60 años, con antecedentes de hipertensión (más del 90% de los casos), y 2) pacientes más jóvenes, con anomalías del tejido conjuntivo que afectan a la aorta (p. ej., síndrome de Marfan). Las disecciones también pueden ser yatrógenas (p. ej., por complicaciones de una canulación arterial durante un cateterismo diagnóstico o una derivación cardiopulmonar).

En raras ocasiones, la gestación se asocia a disección de aorta (u otros vasos) (unos 10-20 casos por millón de partos). Es típico que ocurran durante el tercer trimestre o después del parto y pueden deberse a un remodelado vascular inducido por las hormonas y el estrés hemodinámico del período perinatal. La disección es muy poco frecuente en ausencia de una ateroesclerosis importante u otras causas de cicatrización de la media, quizás porque la fibrosis de la media inhibe la propagación del hematoma disecante (v. fig. 10.20).

Patogenia

La hipertensión es el principal factor de riesgo de la disección aórtica. Las aortas de los pacientes hipertensos muestran estenosis de los vasos vasculares asociada a modificaciones degenerativas de la MEC y pérdida variable de CML en la capa media, todo lo cual indicaría que el descenso del flujo a través de los vasos vasculares es un claro factor contribuyente. El incremento abrupto transitorio de la presión sanguínea asociado, entre otros factores, al abuso de cocaína es otra causa conocida de disección aórtica. La mayoría de las demás disecciones están relacionadas con trastornos hereditarios o adquiridos del tejido conjuntivo en los que la MEC de la aorta es anómala, como los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos de tipo IV y los defectos del metabolismo del cobre.

En la mayoría de los casos, se desconoce el desencadenante del desgarro de la íntima y de la consecuente hemorragia intramural, aunque, una vez que se produce el desgarro, la sangre sometida a la presión sistémica diseca la capa media siguiendo los planos laminares. Por tanto, un tratamiento intensivo que reduzca la presión arterial limitará de forma eficaz una disección en evolución. En casos raros, la rotura de los vasos vasculares puede dar lugar a un hematoma intramural sin desgarro de la íntima.

MORFOLOGÍA

En la mayoría de las disecciones, el desgarro de la íntima que marca el punto de origen se puede ver en la aorta ascendente a menos de 10 cm de la válvula aórtica (v. fig. 10.20A). Estos desgarros suelen ser transversales u oblicuos y miden entre 1 y 5 cm de largo, con bordes netos y anfractuosos. El plano de disección puede extenderse retrógradamente hacia el corazón, o distalmente, y, en ocasiones, llegar hasta las arterias ilíacas y femorales; por lo general, discurre entre los tercios medio y exterior de la capa media (v. fig. 10.20B).

La rotura hacia el exterior provoca una hemorragia masiva o un taponamiento cardíaco cuando se produce dentro del saco pericárdico. En algunos casos (afortunados) el hematoma disecante vuelve a entrar en la luz de la aorta a través de un segundo desgarro distal de la íntima, lo que hace que aparezca un segundo canal vascular dentro de la media (lo que se conoce como una «aorta en cañón de escopeta»). Con el tiempo, se produce la endotelización de este canal falso, lo que origina una disección crónica.

En la mayoría de los casos no se identifica un defecto causante subyacente específico en la pared aórtica. La lesión que se detecta con mayor frecuencia en la histología es la **degeneración quística de la media,** descrita anteriormente, que se caracteriza por la destrucción y necrosis de la CML, fragmentación del tejido elástico y acumulación de MEC rica en proteoglucanos amorfos (v. fig. 10.18). No suele haber inflamación. No parece ser necesario reconocer que la capa media ha resultado dañada para que se produzca la disección, pero la presencia de dicho daño tampoco garantiza que la disección sea inminente. En algunas ocasiones, se produce una disección en presencia de una degeneración medial en apariencia trivial, mientras que en las autopsias de pacientes sin disección pueden encontrarse cambios degenerativos notables.

Consecuencias clínicas

Las manifestaciones clínicas de la disección dependen, principalmente, de la porción de la aorta afectada. Las complicaciones más graves tienen lugar cuando las disecciones afectan a la aorta proximal y al cayado aórtico. Por este motivo, las disecciones aórticas se clasifican en dos tipos (fig. 10.21):

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

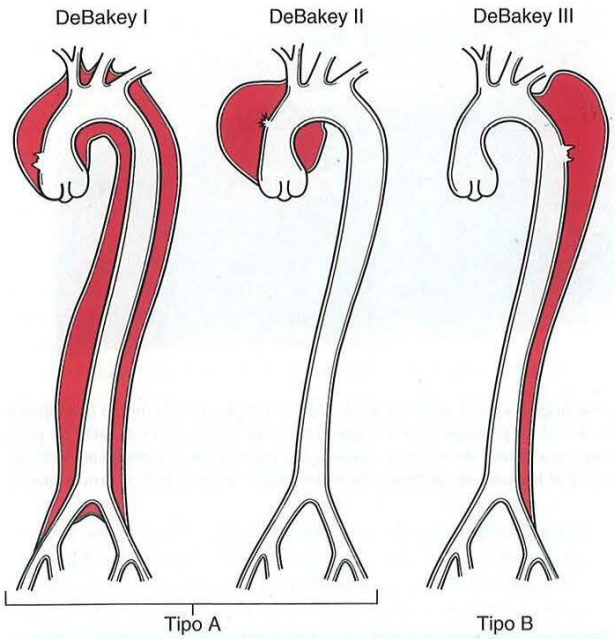


Figura 10.21 Clasificación de las disecciones. Las disecciones de tipo A (proximal) afectan a la aorta ascendente y forman parte de una disección más extensa (tipo I de DeBakey) o de disecciones aisladas (tipo II de DeBakey). Las disecciones de tipo B (distal o tipo III de DeBakey) se localizan distales a la salida de los grandes vasos. Las disecciones de tipo A suelen tener típicamente las secuelas más graves y se asocian a la mayor mortalidad.

- *Lesiones proximales (disecciones de tipo A)*, que afectan a la aorta ascendente, con o sin afectación de la aorta descendente (tipo I o II de DeBakey, respectivamente).
- *Lesiones distales (disecciones de tipo B)*, que suelen comenzar distales a la arteria subclavia (tipo III de DeBakey).

El síntoma clásico de la disección aórtica es el inicio brusco de un dolor atroz, como un desgarro o una puñalada, que, por lo general, comienza en la zona anterior del tórax, se irradia hacia la espalda entre las escápulas y se desplaza hacia abajo a medida que la disección avanza. La causa de muerte más frecuente es la rotura de la disección en la cavidad pericárdica, pleural o peritoneal. La disección retrógrada en la raíz aórtica también provoca la rotura, mortal, del aparato valvular aórtico o la compresión de las arterias coronarias. La presentación clínica más habitual en caso de afectación cardíaca comprende taponamiento, insuficiencia aórtica e infarto de miocardio. Otras complicaciones están relacionadas con la disección hacia las arterias grandes del cuello y las arterias renales, mesentéricas o ilíacas, que, en ese caso, pueden resultar obstruidas. Asimismo, la compresión de las arterias espinales puede causar mielitis transversa.

En las disecciones de tipo A, el diagnóstico rápido y la institución del tratamiento antihipertensivo intensivo, junto con la plicatura quirúrgica del desgarro de la íntima, pueden salvar al 65-85% de los pacientes. No obstante, la tasa de mortalidad se acerca al 70% entre los sujetos que acuden a consulta con hemorragia o síntomas relacionados con isquemia distal y la tasa de supervivencia a 10 años es solo del 40 al 60%. El tratamiento de la mayoría de las disecciones de tipo B puede ser conservador. La tasa de supervivencia es del 75%, tanto si el tratamiento es quirúrgico como si solo se emplea medicación antihipertensiva.

RESUMEN

ANEURISMAS Y DISECCIONES

- Los aneurismas son dilataciones congénitas o adquiridas del corazón o de los vasos sanguíneos que afecta a todo el espesor de la pared. Las complicaciones están relacionadas con la rotura, la trombosis y la embolización.
- Las disecciones se producen cuando la sangre entra en la pared del vaso y separa varias capas. Las complicaciones surgen como consecuencia de la rotura u obstrucción de las ramas que nacen de la aorta.
- Los aneurismas y las disecciones son consecuencia de la debilidad estructural de la pared del vaso causada por la pérdida de CML o por el debilitamiento de la MEC, que puede ser secundaria a isquemia, a defectos genéticos o a un remodelado defectuoso de la matriz.

VASCULITIS

Vasculitis es un término general que se utiliza para referirse a la inflamación de la pared del vaso. Los dos mecanismos patógenos más frecuentes de la vasculitis son la inflamación de mecanismo inmunitario y la invasión vascular directa por patógenos infecciosos. Las infecciones también pueden precipitar indirectamente la vasculitis inmunitaria (p. ej., al generar inmunocomplejos o desencadenar una reacción cruzada). En un paciente dado, es fundamental distinguir entre mecanismos infecciosos e inmunitarios, ya que, aunque el tratamiento inmunodepresor es adecuado para la vasculitis inmunitaria, podría exacerbar la vasculitis infecciosa. La vasculitis también puede ser consecuencia de una lesión física o química, incluida la vasculitis por radiación, de un traumatismo mecánico o de la presencia de toxinas.

Se reconocen unas 20 formas primarias de vasculitis primarias y los sistemas de clasificación tratan (con éxito variable) de agruparlas según el diámetro del vaso, la implicación de inmunocomplejos, la existencia de autoanticuerpos específicos, la formación de granulomas, la especificidad de órgano e incluso datos demográficos de la población (tabla 10.4 y fig. 10.22).

Las manifestaciones clínicas son muy variables, pero dependen sobre todo del lecho vascular afectado. Además de alteraciones relacionadas con el tejido afectado, suelen aparecer síntomas y signos de inflamación sistémica, como fiebre, mialgias, artralgias y malestar. Existe un notable solapamiento clínico y anatomopatológico entre las distintas entidades, como queda claro en el siguiente comentario de las distintas formas que se realiza a continuación.

Vasculitis no infecciosa

Los principales mecanismos inmunitarios que subyacen en la vasculitis no infecciosa son:

- Depósito de inmunocomplejos.
- Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.
- Anticuerpos anticélulas endoteliales.
- Linfocitos T autorreactivos.

Vasculitis asociada a inmunocomplejos

Esta forma de vasculitis se observa en trastornos inmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 5), asociados a la producción de autoanticuerpos. Las lesiones vasculares son similares a las encontradas en trastornos experimentales mediados por inmunocomplejos, como el fenómeno de Arthus y la enfermedad del suero, y en algunos casos es posible detectar con

booksmedicos.org

Tabla 10.4 Principales formas de vasculitis

	Arteritis de células gigantes	Granulomatosis con polivasculitis	Síndrome de Churg-Strauss	Panarteritis nudosa	Vasculitis leucocitoclástica	Enfermedad de Buerger	Enfermedad de Behçet
Localización de la afectación							
Aorta	+	–	–	–	–	–	–
Arterias de mediano calibre	+	+	+	+	–	+	+
Arterias de pequeño calibre	–	+	+	+	+	+	+
Capilares	–	–	–	–	+	–	+
Venas	–	–	–	–	+	+	+
Células inflamatorias presentes							
Linfocitos	+	+	+	±	±	±	±
Macrófagos	+	+	+	±	±	±	±
Neutrófilos	Infrecuentes	+	+	±	±	±	Necesarios
Eosinófilos	Muy infrecuentes	±	Necesarios	±	±	±	±
Otras características							
Granulomas	±*	Necesarios*	±	–	–	–	–
Células gigantes	Frecuentes; no se exige	±	–	–	–	–	–
Trombosis	±	±	±	±	±	Necesaria	±
Positividad para ANCA en suero	–	+	+	±	–	–	–
Historia clínica	> 40 años, ± polimialgia reumática	Cualquiera	Asma, atopia	Cualquiera	Cualquiera	Hombre joven fumador	Úlceras orogenitales

*Los granulomas de la arteritis de células gigantes se encuentran dentro de la pared vascular como parte de la afectación inflamatoria, pero su presencia no es necesaria para el diagnóstico. Los granulomas de la granulomatosis con polivasculitis son más grandes, afectan a varios vasos y se asocian a focos de necrosis tisular.
ANCA, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.
Tomado de Seidman MA, Mitchell RN: Surgical pathology of small-and medium-sized vessels. In Winters, GL, ed., *Current concepts in cardiovascular pathology*, Philadelphia, 2012, Saunders.

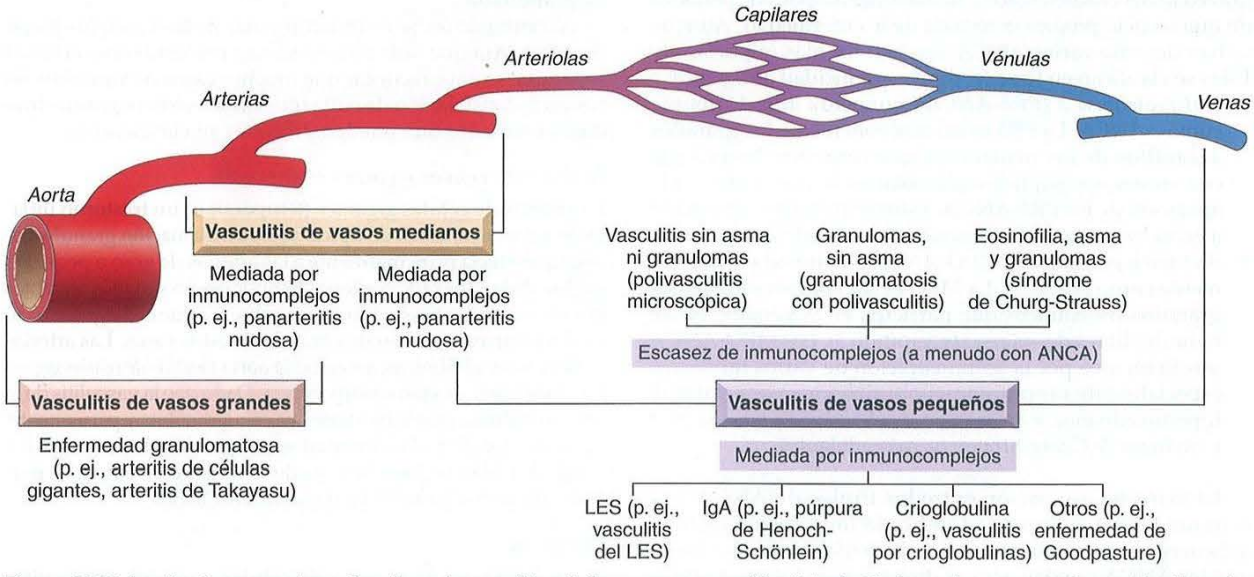


Figura 10.22 Localizaciones vasculares afectadas en las vasculitis más frecuentes y su posible etiología. Obsérvese la superposición considerable en los territorios. ANCA, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; IgA, inmunoglobulina A; LES, lupus eritematoso sistémico. *(Datos tomados de Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis,* Curr Opin Rheumatol *19:17, 2007.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

facilidad anticuerpos y complemento. Sin embargo, a menudo este tipo de vasculitis representa un problema diagnóstico. Solo en casos aislados se conoce el antígeno específico responsable de la formación de inmunocomplejos y en la mayoría de los casos no está claro si los complejos patógenos de antígeno-anticuerpo que se depositan en la pared del vaso proceden de la circulación o se forman *in situ*. De hecho, en muchos casos sospechados, los depósitos de antígeno-anticuerpo son escasos, quizás porque los inmunocomplejos se han degradado en el momento de la biopsia.

El depósito de inmunocomplejos también participa en las siguientes vasculitis:

- *Vasculitis por hipersensibilidad medicamentosa.* En algunos casos, los fármacos (p. ej., penicilina) parecen actuar como haptenos uniéndose a las proteínas del huésped, mientras que otros fármacos son por sí mismos proteínas extrañas (p. ej., estreptocinasa). En cualquier caso, los anticuerpos dirigidos contra las proteínas modificadas por el fármaco o las moléculas extrañas dan lugar a la formación de inmunocomplejos. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves y autolimitadas, o graves e incluso mortales. Las lesiones cutáneas son las más frecuentes. Siempre es importante considerar la hipersensibilidad medicamentosa como una causa de vasculitis, ya que la retirada del fármaco agresor suele conducir a la resolución del cuadro.
- *Vasculitis secundaria a infecciones.* Los anticuerpos frente a componentes microbianos pueden formar inmunocomplejos que circulan y se depositan en las lesiones vasculares. Por ejemplo, la vasculitis de hasta el 30% de los pacientes con panarteritis nudosa (v. más adelante) se puede atribuir a los inmunocomplejos formados por el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo anti-HBsAg.

Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

Muchos pacientes con vasculitis tienen anticuerpos circulantes que reaccionan con antígenos anticitoplasma de los neutrófilos; son los denominados «anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)». Estos constituyen un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra los componentes (principalmente, enzimas) de los gránulos primarios de los neutrófilos, los lisosomas de los monocitos y las CE. Los ANCA son marcadores diagnósticos muy útiles. En general, sus títulos reflejan la gravedad del cuadro clínico y su aumento después de períodos de quiescencia predice la recaída de la enfermedad. Aunque se han descrito varios ANCA, dos son los más importantes. Estas se clasifican en función de la especificidad antigénica:

- *Antiproteinasa 3 (PR3-ANCA),* conocida anteriormente como *c-ANCA*. La PR3 es un componente de los gránulos azurófilos de los neutrófilos que comparte homología con numerosos péptidos microbianos, lo que explicaría la aparición de los PR3-ANCA. Estos anticuerpos se asocian a *granulomatosis con polivasculitis* (v. más adelante).
- *Antimieloperoxidasa (MPO-ANCA),* conocida anteriormente como *p-ANCA*. La MPO es un componente de los gránulos lisosómicos que participa en la generación de radicales libres de oxígeno (v. capítulo 3). Los MPO-ANCA son inducidos por la administración de varios fármacos, especialmente propiltiouracilo (utilizados para tratar el hipertiroidismo), y se asocian a *polivasculitis microscópica* y *síndrome de Churg-Strauss* (v. más adelante).

La estrecha asociación entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad indica la implicación de esos anticuerpos como patógenos. Resulta interesante el hecho de que los ANCA puedan activar directamente los neutrófilos, estimulando así la liberación de especies reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas en los lechos vasculares que pueden inducir la lesión de las CE. Aunque los objetivos antigénicos de los ANCA son principalmente intracelulares (y, por tanto, no suelen estar accesibles a los anticuerpos circulantes), en la actualidad sabemos que los antígenos ANCA (especialmente, los PR3) se expresan constitutivamente en concentraciones bajas en la membrana plasmática o en translocaciones hacia la superficie celular en los leucocitos activados y apoptósicos.

Una secuencia patogénica plausible para el desarrollo de la vasculitis por ANCA seguiría la secuencia siguiente:

- Los antígenos de fármacos o de microbios por reacción cruzada inducen la formación de ANCA o, alternativamente, la expresión en la superficie de los leucocitos o la liberación de PR3 y MPO (en caso de infección) provoca el desarrollo de ANCA en un individuo susceptible.
- Los estímulos inflamatorios posteriores determinan la liberación de citocinas, como TNF, que regulan al alza la expresión de superficie de PR3 y MPO en los neutrófilos y otros tipos celulares.
- Los ANCA se unen a esas células activadas por citocinas, lo que da lugar a una mayor activación de los neutrófilos.
- Los neutrófilos activados por los ANCA producen la lesión de las CE al liberar el contenido de los gránulos y crear especies reactivas de oxígeno.

Los autoanticuerpos ANCA se dirigen contra los componentes celulares y no forman inmunocomplejos circulantes. Las lesiones vasculares normalmente no contienen anticuerpos y complemento demostrables, por lo que las vasculitis relacionadas con ANCA a menudo se describen como «pauciinmunitarias». Resulta interesante el hecho de que, en ocasiones, se observen ANCA dirigidos contra otras proteínas distintas de PR3 y MPO en pacientes que no presentan trastornos inflamatorios vasculíticos (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante y artritis reumatoide).

Anticuerpos frente a las células endoteliales y linfocitos T autorreactivos

Los anticuerpos frente a las CE aparecen como base en algunas vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki (comentada más adelante). Los linfocitos T autorreactivos provocan lesiones en algunos tipos de vasculitis caracterizados por la formación de granulomas.

A continuación, se resumen algunas de las vasculitis mejor descritas. Aunque cada una de ellas se presenta como entidad separada, se debe recordar que muchos casos de vasculitis no tienen la constelación de hallazgos característicos o muestran datos solapados que pueden dificultar su clasificación.

Arteritis de células gigantes (temporal)

La arteritis de células gigantes (temporal) es un trastorno inflamatorio crónico, asociado típicamente a inflamación granulomatosa, que afecta principalmente a las arterias de gran o pequeño calibre de la cabeza. Las arterias temporales no son más sensibles que otras, pero se ha elegido este nombre porque el diagnóstico se establece típicamente en una biopsia de estos vasos. Las arterias vertebrales y oftálmicas, así como la aorta *(aortitis de células gigantes)*, también se afectan con frecuencia. Dado que la vasculitis de la arteria oftálmica puede producir una ceguera súbita y permanente, los pacientes afectados deberían ser diagnosticados con rapidez y tratados de inmediato. Se trata de la variante de vasculitis más frecuente en los ancianos en países desarrollados.

Patogenia

Es probable que la arteritis de células gigantes sea resultado de una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T ante un antígeno de la pared del vaso que aún no ha sido

booksmedicos.org

caracterizado. A esta reacción también contribuyen citocinas proinflamatorias (especialmente, el TNF) y anticuerpos anticélulas endoteliales. La inflamación granulomatosa característica, una asociación con ciertos haplotipos de clase II del CPH y la excelente respuesta terapéutica a los corticoesteroides son datos que indican su etiología inmunitaria. No se ha explicado la predilección por los vasos de la cabeza, aunque se plantea que el origen de los vasos de las distintas regiones corporales es diferente y por eso expresan antígenos únicos.

Características clínicas

La arteritis temporal es infrecuente antes de los 50 años de edad. Los signos y síntomas pueden ser vagos e inespecíficos (p. ej., fiebre, cansancio o pérdida de peso) o bien adoptan la forma de dolor facial o cefalea, más intensos en el territorio de la arteria temporal superficial, que es dolorosa a la palpación. Los síntomas oftálmicos (en relación con la afectación de la arteria oftálmica) aparecen bruscamente en el 50% de los pacientes y varían desde diplopía a pérdida completa de la visión. Sin embargo, el diagnóstico depende de la biopsia y de la histología, ya que la inflamación vascular es parcheada y una biopsia negativa no excluye el diagnóstico. Los corticoesteroides o los tratamientos anti-TNF son eficaces.

MORFOLOGÍA

En la arteritis de células gigantes las modificaciones patológicas aparecen de una forma notoriamente parcheada a lo largo de los vasos afectados. Los segmentos arteriales afectados muestran engrosamiento nodular de la íntima (y trombosis esporádicas) que reducen el diámetro del vaso y causan isquemia distal. La gran mayoría de las lesiones muestran **inflamación granulomatosa** dentro de la media interna, centrada en la membrana elástica interna. Asimismo, se aprecia infiltrado de linfocitos y macrófagos, con células gigantes multinucleadas y **fragmentación de la lámina elástica interna** (fig. 10.23). En hasta el 25% de los casos no hay granulomas ni células gigantes, y las lesiones solo muestran una panarteritis inespecífica con un infiltrado mixto de inflamación aguda y crónica. La cicatrización está marcada por el engrosamiento de la íntima, el adelgazamiento y la cicatrización de la media y la fibrosis de la adventicia, así como por el engrosamiento de la íntima. Es característico observar lesiones en diferentes etapas de desarrollo en la misma arteria.

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa de arterias de tamaño grande y mediano que se caracteriza principalmente por trastornos oculares y debilitamiento importante de los pulsos en las extremidades superiores (de donde toma su otra denominación, *enfermedad sin pulso*). Este trastorno se manifiesta con cicatrización transmural y engrosamiento de la aorta, en particular del cayado aórtico y de los vasos grandes, con importante estenosis de la luz en sus ramas mayores (fig. 10.24). Las lesiones aórticas comparten muchas de las características clínicas e histológicas de la aortitis de células gigantes. En realidad, el diagnóstico diferencial entre ambas entidades se establece principalmente a partir de la edad del paciente: los casos en sujetos mayores de 50 años se clasifican como *aortitis de células gigantes*, y las lesiones que afectan a personas menores de 50 años, como *aortitis de Takayasu*. Aunque en el pasado se asociaron a la etnia japonesa y a ciertos haplotipos HLA, la aortitis de Takayasu tiene una distribución mundial. Es probable que la etiología sea autoinmunitaria.

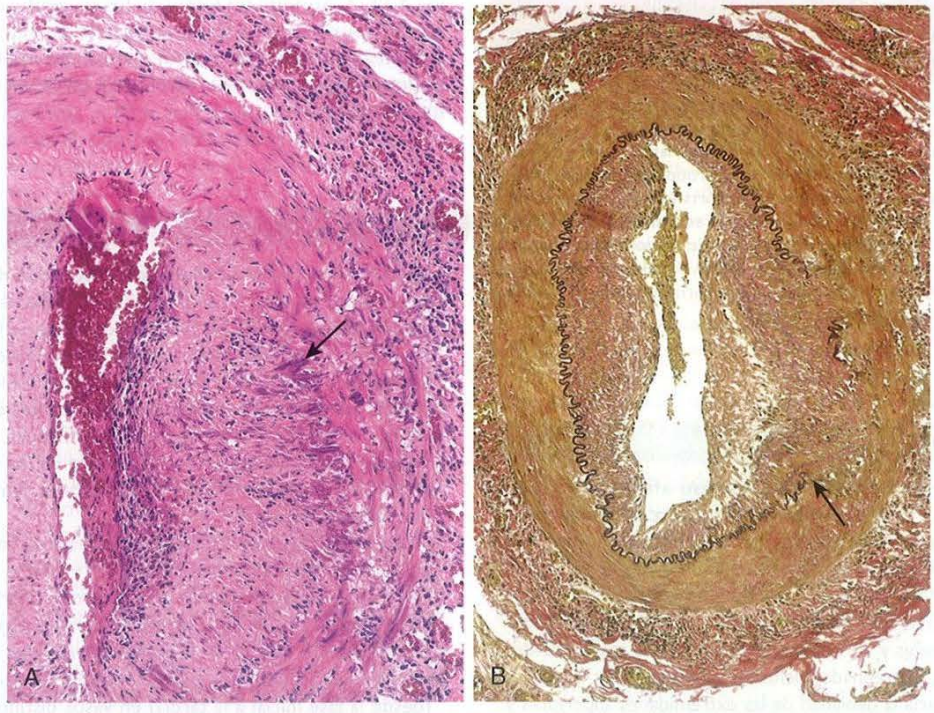


Figura 10.23 Arteritis de la temporal (células gigantes). (A) Corte de la arteria temporal teñido con hematoxilina-eosina que muestra células gigantes cerca de la capa elástica interna fragmentada *(flecha)*, junto con inflamación de la media y adventicia. (B) Al teñirse el tejido elástico, se observa la destrucción focal de la membrana elástica interna *(flecha)* y con adelgazamiento y cicatrización de la media.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

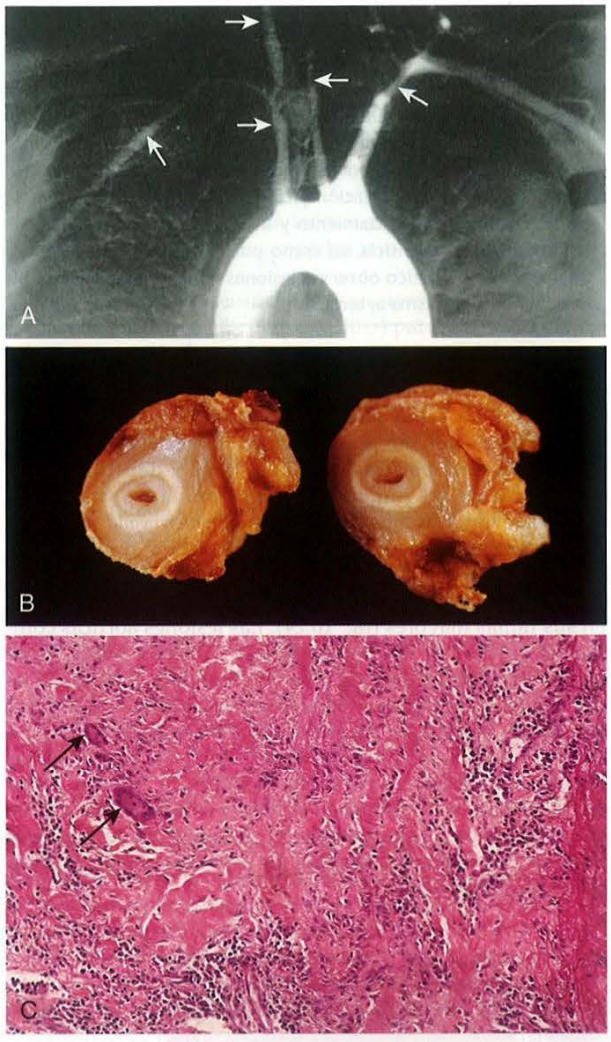


Figura 10.24 Arteritis de Takayasu. (A) Angiografía del cayado aórtico que muestra el descenso del flujo del medio de contraste hacia los grandes vasos y estenosis del tronco braquiocefálico y de las arterias carótida y subclavia *(flechas)*. (B) Cortes transversales de la arteria carótida derecha del paciente mostrado en la imagen A que evidencian el importante engrosamiento de la íntima y la estenosis de la luz. Los círculos blancos señalan la pared original del vaso; el núcleo interior de tejido pardo corresponde a la zona de la hiperplasia de la íntima. (C) Aspecto histológico de la aortitis de Takayasu que muestra la destrucción y la fibrosis de la capa media arterial asociada a infiltrados mononucleares y a células gigantes *(flechas)*.

MORFOLOGÍA

Clásicamente, la arteritis de Takayasu afecta al cayado aórtico y a los vasos del mismo; en un tercio de los casos también se observa la afectación del resto de la aorta y de sus ramas. En ocasiones, la afectación de la raíz aórtica causa dilatación e insuficiencia valvular aórtica. Las arterias pulmonares están afectadas en el 50% de los pacientes y también puede afectar a las arterias renales y coronarias. El origen de los vasos grandes puede estar muy estrechado, incluso obliterado (v. fig. 10.24A y B), lo que explicaría la debilidad de las extremidades superiores y los pulsos carotídeos débiles. El cuadro histológico (v. fig. 10.24C) comprende un espectro que varía desde infiltrados mononucleares en la adventicia y formación de un manguito perivascular de los vasos vasculares hasta una inflamación mononuclear transmural intensa o una inflamación granulomatosa, con abundantes células gigantes y necrosis parcheada de la media. La inflamación se asocia al engrosamiento irregular de la pared del vaso, hiperplasia de la íntima y fibrosis de la adventicia.

Características clínicas

En general, los signos y síntomas iniciales son inespecíficos, como cansancio, pérdida de peso y fiebre. Al avanzar la enfermedad, aparecen los signos y síntomas vasculares y predominan en el cuadro clínico, con descenso de la presión arterial y de la intensidad del pulso en la extremidad superior, defectos neurológicos y trastornos oculares, como defectos en el campo visual, hemorragias de retina y ceguera total. La enfermedad de la aorta distal puede manifestarse como claudicación de las piernas, y la afectación de la arteria pulmonar puede causar hipertensión pulmonar. La estenosis del orificio de salida coronario puede provocar infarto de miocardio y la afectación de las arterias renales causa hipertensión sistémica en la mitad de los pacientes. La evolución de la enfermedad es variable. Algunos casos evolucionan con rapidez, mientras que otros se mantienen quiescentes después de 1-2 años. En este último caso, la supervivencia a largo plazo es posible, aunque con defectos visuales o neurológicos.

Panarteritis nudosa

La panarteritis nudosa (PAN) es una vasculitis sistémica de arterias musculares de tamaño pequeño o mediano que normalmente afecta a los vasos renales y viscerales, con respeto de la circulación pulmonar. No guarda relación con los ANCA, aunque un tercio de los pacientes tienen infección crónica por hepatitis B que induce la formación de inmunocomplejos que contienen antígenos de la hepatitis B, los cuales se depositan en los vasos afectados. La causa se desconoce en los demás casos.

MORFOLOGÍA

La PAN clásica es una **inflamación necrosante transmural segmentaria** de arterias pequeñas y medianas, a menudo con trombosis superpuesta. En orden descendente de frecuencia, resultan afectados los riñones, el corazón, el hígado y el tubo digestivo. Las lesiones solo afectan a una parte de la circunferencia del vaso y tienen predilección por los puntos de ramificación. El **deterioro de la perfusión** puede provocar ulceraciones, infartos, atrofia isquémica o hemorragias en el territorio de los vasos afectados. El proceso inflamatorio también **debilita la pared arterial,** lo que provoca aneurismas y rotura.

En la fase aguda se aprecia el infiltrado inflamatorio mixto transmural compuesto por neutrófilos y células mononucleares, con frecuencia acompañado por **necrosis fibrinoide** y trombosis luminal (fig. 10.25). Las lesiones más antiguas muestran el engrosamiento fibroso de la pared del vaso que se extiende por la adventicia. Típicamente, coexisten todas las etapas de actividad (desde la fase inicial a la tardía) en vasos distintos, o incluso en el mismo, lo que indicaría agresiones patógenas en curso y de repetición.

booksmedicos.org

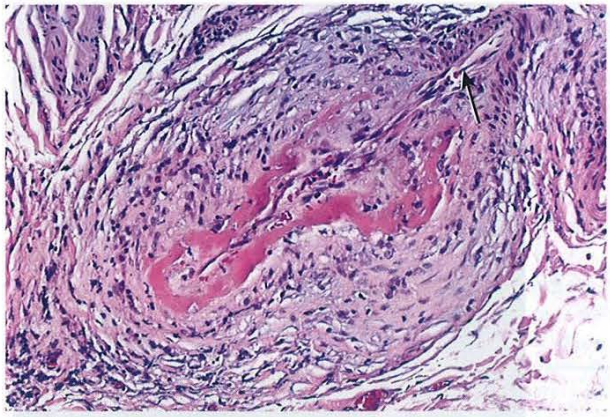


Figura 10.25 Panarteritis nudosa asociada a necrosis fibrinoide segmentaria y oclusión trombótica de una arteria pequeña. Obsérvese que parte del vaso *(parte superior derecha, flecha)* no está afectada. *(Por cortesía de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Características clínicas

La PAN es principalmente una enfermedad de adultos jóvenes, pero puede presentarse a cualquier edad. La evolución clínica suele ser episódica con intervalos prolongados sin síntomas. Los hallazgos sistémicos (malestar, fiebre y pérdida de peso) no son específicos y la afectación vascular está muy dispersa, así que las manifestaciones clínicas son variadas y desconcertantes. Una presentación «clásica» afecta a una combinación de hipertensión de evolución acelerada rápida debida a la afectación de la arteria renal, a dolor abdominal y a la presencia de heces sanguinolentas causadas por las lesiones del tubo digestivo, dolores y molestias musculares difusos y neuritis periférica, que afectan predominantemente a los nervios motores. La afectación renal a menudo es prominente y es una causa mayor de muerte. La PAN no tratada es mortal; sin embargo, si se administra inmunodepresión, la supervivencia a los 5 años se aproxima al 80%. Se producen recidivas hasta en un 25% de los casos, con más frecuencia en los casos no asociados al VHB que en los que se asocian a esta infección. El pronóstico a largo plazo de estos últimos es mejor.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad aguda febril, por lo general autolimitada, de la primera y segunda infancias que se asocia a arteritis de los vasos grandes o medianos. Aproximadamente, el 80% de los pacientes son menores de 4 años de edad. Su importancia clínica radica en que las arterias coronarias resultan afectadas. La arteritis coronaria puede causar aneurismas hasta que se produce su rotura o trombosis y da lugar a un infarto de miocardio. Descrita originalmente en Japón, sabemos que, en la actualidad, la enfermedad puede detectarse en cualquier otro país.

En las personas con susceptibilidad genética, se ha propuesto que hay varios agentes infecciosos (principalmente víricos) que desencadenan la enfermedad. La vasculitis puede dar lugar a una respuesta de hipersensibilidad diferida dirigida contra antígenos vasculares de reacción cruzada o antígenos vasculares nuevos aún no descubiertos. La producción de citocinas y la activación de linfocitos B policlonales dan lugar, a continuación, a la producción de autoanticuerpos frente a las CE y a las CML, lo que precipita la vasculitis.

MORFOLOGÍA

La vasculitis se parece a la que se observa en la panarteritis nudosa. Existe un infiltrado inflamatorio transmural denso, aunque, en general, la necrosis fibrinoide es menos prominente que en la panarteritis nudosa. La vasculitis remite de manera espontánea o en respuesta al tratamiento, pero puede sobrevenir la formación de un aneurisma como consecuencia del daño de la pared. Al igual que en otras arteritis, la cicatrización puede estar acompañada por el desarrollo de un engrosamiento obstructivo de la íntima. Las anomalías patológicas fuera del sistema cardiovascular apenas tienen trascendencia clínica.

Características clínicas

Habitualmente, la enfermedad de Kawasaki se manifiesta con eritema conjuntival y oral y formación de ampollas, edema de las manos y pies, eritema de palmas y plantas, y exantema con descamación y aumento de tamaño del ganglio linfático cervical (de donde toma su otra denominación, *síndrome mucocutáneo con linfoadenopatías*). Aproximadamente en el 20% de los pacientes no tratados quedan secuelas cardiovasculares, que varían de arteritis coronaria asintomática a ectasia de la arteria coronaria a aneurisma grande en la arteria coronaria (7-8 mm de diámetro), esta última se asocia a rotura, trombosis, infarto de miocardio y/o muerte súbita. El tratamiento incluye infusiones de inmunoglobulinas intravenosas (que suprimen la inflamación por mecanismos no aclarados) y ácido acetilsalicílico, cuya administración conjunta reduce mucho la incidencia de enfermedad arterial coronaria sintomática.

Polivasculitis microscópica

La polivasculitis microscópica es una vasculitis necrosante que, en general, afecta a los capilares, así como a pequeñas arteriolas y vénulas. También se denomina *vasculitis por hipersensibilidad* o *vasculitis leucocitoclástica.* A diferencia de la PAN, todas las lesiones de la polivasculitis microscópica tienden a tener el mismo tiempo de evolución en un paciente dado. Pueden resultar afectados la piel, las mucosas, los pulmones, el cerebro, el corazón, el tubo digestivo, los riñones y los músculos. La *glomerulonefritis necrosante* (observada en el 90% de los pacientes) y la *capilaritis pulmonar* son particularmente frecuentes. La vasculitis microscópica puede ser una característica de varios trastornos inmunitarios, como la *púrpura de Henoch-Schönlein,* la *crioglobulinemia mixta esencial* o la vasculitis asociada a trastornos del tejido conjuntivo.

En algunos casos, se ha propuesto la participación de las respuestas de anticuerpos ante antígenos, como fármacos (p. ej., penicilina), microorganismos (p. ej., estreptococos) o proteínas heterólogas o tumorales. Esas reacciones pueden provocar el depósito de inmunocomplejos o activar respuestas inmunitarias secundarias (p. ej., desarrollo de ANCA), que son patógenos. De hecho, la mayoría de los casos de polivasculitis microscópica se asocian a MPO-ANCA. Es probable que el reclutamiento y la activación de los neutrófilos dentro de los lechos vasculares afectados causen las manifestaciones de la enfermedad.

Características clínicas

Dependiendo del lecho vascular, las características más importantes son hemoptisis, hematuria, proteinuria, dolor o hemorragia abdominal, dolor muscular o debilidad y púrpura cutánea

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

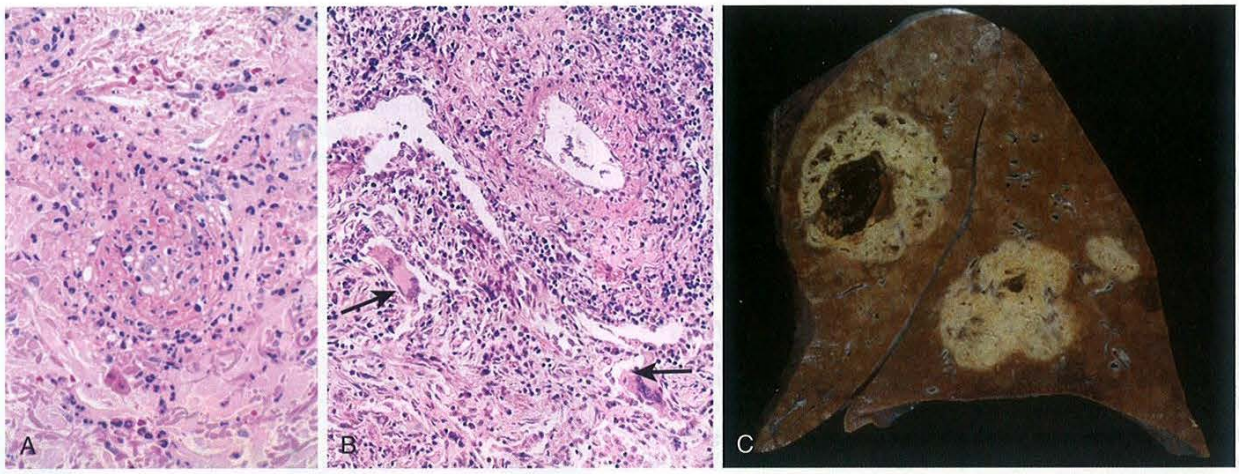


Figura 10.26 Vasculitis de vasos pequeños asociada a ANCA. (A) Polivasculitis microscópica (vasculitis leucocitoclástica) con neutrófilos fragmentados en la pared engrosada del vaso. (B y C) Granulomatosis con polivasculitis. (B) Vasculitis de una arteria pequeña con inflamación granulomatosa adyacente que contiene células gigantes *(flechas)*. (C) Pulmón de un paciente con granulomatosis con polivasculitis, que muestra las lesiones granulares grandes con cavidades. *(A, por cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C, por cortesía de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

palpable. A excepción de los pacientes con afectación diseminada renal o en el sistema nervioso central, la inmunodepresión y la retirada del agente agresor inducen remisiones duraderas.

MORFOLOGÍA

La polivasculitis microscópica se caracteriza por necrosis fibrinoide segmentaria de la media con lesiones necrosantes transmurales focales, con ausencia de inflamación granulomatosa. Esas lesiones se parecen a las de la panarteritis nudosa, aunque con respeto de las arterias medianas y grandes; por tanto, los infartos macroscópicos son poco frecuentes. En algunas áreas (normalmente, las vénulas poscapilares) solo se produce un infiltrado de neutrófilos que están fragmentados, motivo por el que se conoce como *vasculitis leucocitoclástica* (fig. 10.26A). Aunque se puede demostrar la presencia de inmunoglobulinas y componentes del complemento en las lesiones cutáneas iniciales, la mayoría de las lesiones son «pauciinmunitarias» (es decir, muestran pocos anticuerpos o ninguno).

Granulomatosis con polivasculitis

Llamada antes *granulomatosis de Wegener,* la granulomatosis con polivasculitis (GPV) es una vasculitis necrosante caracterizada por una tríada de:

- *Granulomas necrosantes* en la vía respiratoria alta (oído, nariz, senos paranasales, garganta), baja (pulmón) o ambas.
- *Vasculitis necrosante o granulomatosa* con afectación de vasos de calibre pequeño o mediano (p. ej., capilares, vénulas, arteriolas y arterias), sobre todo pulmonares y de las vías respiratorias altas, aunque pueden afectar otras regiones.
- *Glomerulonefritis necrosante focal, a menudo con formación de semilunas.*

Las variantes «limitadas» de enfermedad pueden afectar solo al aparato respiratorio. Por el contrario, cuando existe una enfermedad difusa, pueden afectarse los ojos, la piel y otros órganos, sobre todo el corazón. A nivel clínico, la GPV diseminada recuerda a una PAN, pero con la característica afectación respiratoria.

Posiblemente, la GPV comienza como una respuesta de hipersensibilidad mediada por células frente a un antígeno infeccioso o ambiental inhalado. PR3-ANCA aparece en casi un 95% de los casos y posiblemente media la lesión tisular. Las concentraciones de ANCA también son un marcador útil de la actividad de la enfermedad, dado que se reducen de forma espectacular con el tratamiento inmunodepresor eficaz y aumentan antes de la recidiva de la enfermedad.

MORFOLOGÍA

Las lesiones de las vías respiratorias altas varían desde una **sinusitis granulomatosa hasta lesiones ulceradas** en la nariz, en el paladar o en la faringe. Los hallazgos pulmonares también son variados, desde infiltrados parenquimatosos difusos a nódulos granulomatosos. Existe una **vasculitis granulomatosa** multifocal necrosante con proliferación de fibroblastos circundantes (fig. 10.26B). Varios granulomas pueden fusionarse para producir nódulos con una cavitación central que son visibles en las radiografías (v. fig. 10.26C). La destrucción de los vasos puede conducir a hemorragia y hemoptisis. Finalmente, las lesiones evolucionarán a fibrosis progresiva y organización.

Las **lesiones renales** varían desde la necrosis glomerular focal leve asociada con trombosis de asas capilares glomerulares aisladas **(glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria)** a lesiones glomerulares más avanzadas con necrosis difusa y proliferación de las células parietales, formando semilunas epiteliales **(glomerulonefritis en semilunas)** (v. capítulo 14).

Características clínicas

El paciente típico es un hombre de mediana edad, aunque también puede afectar a personas de otras edades. Las presentaciones clásicas consisten en neumonitis bilateral con nódulos y lesiones cavitarias (95%), sinusitis crónica (90%), ulceraciones de la mucosa de la nasofaringe (75%) y nefropatía (80%). Los pacientes con afectación renal leve pueden presentar solo hematuria y proteinuria, mientras que una enfermedad más grave permite pronosticar una insuficiencia renal rápidamente progresiva. Asimismo, pueden observarse

booksmedicos.org

exantema, mialgias, afectación articular, neuritis y fiebre. Sin tratamiento, la mortalidad en 1 año es del 80%. El tratamiento con corticoesteroides, ciclofosfamida, inhibidores del TNF y anticuerpos antilinfocitos B (rituximab) mejora considerablemente el cuadro clínico. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con GPV sobreviven, pero se mantiene un riesgo alto de recidivas que, en último término, pueden conducir a la insuficiencia renal.

Síndrome de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss (también llamado *granulomatosis y vasculitis alérgica*) es una vasculitis necrosante de vasos pequeños que se asocia a asma, rinitis alérgica, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, granulomas necrosantes extravasculares y un infiltrado llamativo de eosinófilos en los vasos y tejidos perivasculares. Se trata de un trastorno infrecuente que afecta a una persona por cada millón de habitantes. Las principales asociaciones son la afectación cutánea (con púrpura palpable), las hemorragias digestivas y la nefropatía (principalmente como glomeruloesclerosis focal y segmentaria). La citotoxicidad producida por los infiltrados eosinófilos en el miocardio a menudo conduce a una miocardiopatía. La afectación cardíaca aparece en el 60% de los casos y es una causa mayor de morbilidad y muerte.

El síndrome de Churg-Strauss puede derivar de la «hiperrespuesta» a algunos estímulos alérgicos que normalmente son inocuos. En una minoría de casos se detectan MPO-ANCA, lo que indicaría que la patogenia del trastorno es heterogénea. Las lesiones vasculares difieren de las observadas en la PAN o la polivasculitis microscópica, en virtud de la presencia de granulomas y eosinófilos.

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

La tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) se caracteriza por una inflamación segmentaria, trombosante, aguda y crónica y de las arterias de mediano y pequeño calibre, sobre todo las arterias tibial y radial, con extensión secundaria en algunos casos a las venas y nervios de las extremidades. La enfermedad de Buerger aparece casi exclusivamente en fumadores importantes y, por lo general, se desarrolla antes de los 35 años. Se sospecha una toxicidad directa en las CE de algunos de los componentes del tabaco, o bien un compuesto reactivo del mismo puede modificar los componentes de la pared del vaso e inducir una respuesta inmunitaria. De hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Buerger son hipersensibles a los extractos de tabaco. El aumento de su prevalencia en ciertos grupos étnicos (Israel, subcontinente indio, Japón) y la asociación con determinados haplotipos HLA indican una predilección genética.

MORFOLOGÍA

En la tromboangitis obliterante existe una **vasculitis transmural segmentaria aguda y crónica de arterias pequeñas y medianas,** predominantemente en las extremidades. En las primeras etapas, los infiltrados inflamatorios mixtos se acompañan de trombosis luminal. En ocasiones también pueden verse microabscesos pequeños, a veces con inflamación granulomatosa en sus bordes (fig. 10.27). A menudo la inflamación se extiende hacia las venas y los nervios contiguos (una característica que es infrecuente en otras formas de vasculitis). Con el tiempo, los trombos se pueden organizar y recanalizar y, finalmente, la arteria y las estructuras adyacentes quedan encerradas en un tejido fibroso.

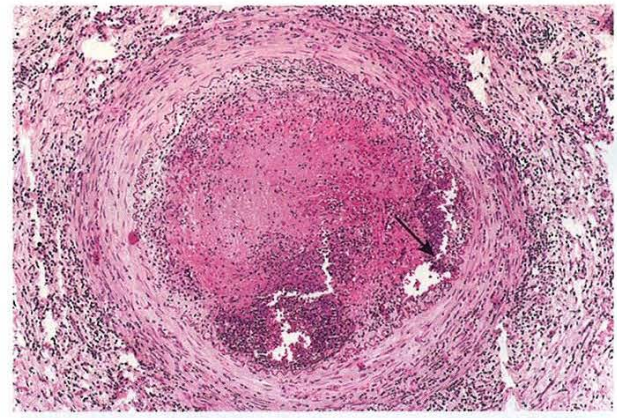


Figura 10.27 Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). La luz está ocluida por un trombo que contiene un absceso estéril *(flecha)*, y la pared del vaso está infiltrada por leucocitos.

Características clínicas

Las primeras manifestaciones consisten en un fenómeno de Raynaud (v. más adelante) inducido por el frío, dolor en el empeine inducido por el ejercicio *(claudicación del empeine)* y flebitis nodular superficial (inflamación venosa). La insuficiencia vascular de la enfermedad de Buerger tiende a acompañarse de un dolor intenso –incluso en reposo– que procede, indudablemente, de la afectación neural. Pueden desarrollarse ulceraciones crónicas en la extremidad y progresivas en el tiempo (en ocasiones, de manera precipitada) hasta que aparece una gangrena franca. El abandono del tabaquismo en las primeras etapas de la enfermedad a menudo mejora las crisis posteriores, aunque una vez establecidas las lesiones vasculares no responden a dicha medida.

Vasculitis asociada a otros trastornos no infecciosos

Puede encontrarse una vasculitis parecida a la angitis por hipersensibilidad o PAN clásica asociada a otras muchas enfermedades, como tumores malignos y procesos inmunitarios, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome por anticuerpos antifosfolipídico y la púrpura de Henoch-Schönlein. La *vasculitis reumatoide* puede presentarse en pacientes con artritis reumatoide grave de larga evolución. Puede producir aortitis de trascendencia clínica, pero normalmente afecta a arterias pequeñas y medianas, y provoca un infarto visceral. La vinculación de las vasculitis con los trastornos específicos puede tener implicaciones terapéuticas importantes. Por ejemplo, aunque los síndromes clásicos con inmunocomplejos, la *vasculitis lúpica* y el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, comparten ciertas características morfológicas, el primero requiere tratamiento antiinflamatorio, mientras que en el segundo está indicada la anticoagulación.

Vasculitis infecciosa

La arteritis localizada puede deberse a la invasión directa de las arterias por agentes infecciosos, por lo general, bacterias u hongos y en particular, especies de *Aspergillus* y *Mucor*. La invasión vascular puede formar parte de una infección local de los tejidos vecinos (p. ej., neumonía bacteriana o un absceso adyacente) o, con menor frecuencia, aparecer por la diseminación hematógena de las bacterias o la embolización desde una endocarditis infecciosa.

Las infecciones vasculares pueden debilitar las paredes arteriales y culminan en *aneurismas micóticos* (v. anteriormente)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o pueden inducir trombosis e infarto. Por este mecanismo, la inflamación de los vasos en la meningitis bacteriana puede causar trombosis e infarto y, finalmente, extenderse desde una infección subaracnoidea hasta el parénquima cerebral.

RESUMEN

VASCULITIS

- La vasculitis se define como la inflamación de las paredes del vaso. Con frecuencia se asocia a manifestaciones sistémicas (incluidos fiebre, malestar, mialgias y artralgias) y disfunción de órganos que dependen del patrón de la afectación vascular.
- La vasculitis puede ser consecuencia de infecciones, pero con mayor frecuencia tiene una base inmunitaria, como depósito de inmunocomplejos, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) o anticuerpos anticélulas endoteliales.
- Diferentes formas de vasculitis tienden afectar específicamente a vasos de un calibre y localización concretos (v. fig. 10.22 y tabla 10.4).

TRASTORNOS POR HIPERREACTIVIDAD DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Varios trastornos se caracterizan por una vasoconstricción inadecuada o exagerada de los vasos sanguíneos.

Fenómeno de Raynaud

El *fenómeno de Raynaud* es consecuencia de una vasoconstricción de arterias y arteriolas en las extremidades, en particular en los dedos de las manos y los pies, pero en ocasiones también en la nariz, los lóbulos de las orejas o los labios. La restricción del flujo sanguíneo induce palidez o cianosis de forma paroxística. Los dedos afectados suelen mostrar cambios de color «rojo, blanco y azul» desde la zona proximal a la distal, como un reflejo de la vasodilatación proximal, de la vasoconstricción central y de la cianosis más distal, respectivamente. El fenómeno de Raynaud puede ser primario o secundario a otros trastornos.

El *fenómeno de Raynaud primario* (en el pasado conocido como *enfermedad de Raynaud*) se debe a respuestas vasomotoras centrales y locales exageradas ante el frío o la emoción. Afecta del 3 al 5% de la población general y tiene cierta predilección por mujeres jóvenes. No hay cambios estructurales en las paredes arteriales, excepto al final de la evolución, cuando puede aparecer engrosamiento de la íntima. En general, la evolución es benigna, pero, en casos crónicos, puede producirse atrofia de la piel, de tejidos subcutáneos y de músculos. La ulceración y la gangrena isquémica son infrecuentes.

El *fenómeno de Raynaud secundario* consiste en la insuficiencia vascular debida a la enfermedad arterial causada por otras afecciones, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la enfermedad de Buerger o, incluso, la propia ateroesclerosis. De hecho, debe evaluarse la presencia de todas esas causas secundarias en todos los pacientes con fenómeno de Raynaud, ya que este puede ser la primera manifestación.

Vasoespasmo de los vasos miocárdicos

El vasoespasmo de los lechos arteriales o arteriolares cardíacos se ha llamado *Raynaud cardíaco y en un algunos casos produce angina de Prinzmetal* (angina secundaria a vasoespasmo). Si dicho espasmo tiene una duración suficientemente larga (20-30 min) se puede producir un infarto de miocardio. La elevación de las concentraciones de catecolaminas también puede aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, exacerbando así la isquemia causada por el vasoespasmo. El desenlace puede ser la muerte súbita cardíaca (causada por una arritmia mortal) o una miocardiopatía isquémica dilatada, la denominada «miocardiopatía de *takotsubo*» (también llamada «síndrome del corazón roto», debido a su asociación con la presión emocional). Los hallazgos histológicos en los casos agudos pueden incluir áreas microscópicas de necrosis caracterizadas por la hipercontracción de los miocitos (necrosis en bandas de contracción) (v. capítulo 11). En los casos subagudos y crónicos pueden verse focos microscópicos de tejidos de granulación y/o cicatriciales.

VENAS Y VASOS LINFÁTICOS

Las venas varicosas y la flebotrombosis/tromboflebitis son responsables de al menos el 90% de los casos de una enfermedad venosa de trascendencia clínica.

Venas varicosas de las extremidades

Las venas varicosas son venas con dilataciones tortuosas anómalas que se producen como consecuencia del aumento crónico de las presiones intraluminales y del debilitamiento del soporte de la pared del vaso. Normalmente afectan a las venas superficiales de las extremidades inferiores, en las que hasta una quinta parte de los hombres y un tercio de las mujeres desarrollan venas varicosas. La obesidad aumenta el riesgo, y la mayor incidencia en mujeres parece reflejar la elevación prolongada de la presión venosa causada por la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido durante la gestación. También existe una tendencia familiar a la aparición de varicosidades prematuras.

Características clínicas

La dilatación varicosa hace que las válvulas venosas se tornen incompetentes y provoca la estasis sanguínea consecuente en la extremidad inferior, con congestión, edema, dolor y trombosis. Las secuelas más incapacitantes son el edema persistente de la extremidad inferior y los problemas cutáneos isquémicos secundarios, como la dermatitis por estasis y las ulceraciones. Estas últimas pueden convertirse en *úlceras varicosas* crónicas como consecuencia de la mala cicatrización de la herida y de las infecciones superpuestas. Cabe destacar que la embolia desde esas venas superficiales es muy infrecuente, un comportamiento opuesto al de las embolias relativamente frecuentes que surgen de las venas profundas trombosadas (v. capítulo 4).

Varicosidades en otras localizaciones

Las dilataciones venosas de otras dos localizaciones merecen una atención especial:

- *Varices esofágicas.* La cirrosis hepática (y, con menor frecuencia, la obstrucción de la vena porta o la trombosis de la vena hepática) provoca hipertensión de la vena porta (v. capítulo 16), que, a su vez, induce la apertura de las derivaciones portosistémicas y aumenta el flujo sanguíneo hacia las venas de: 1) la unión gastroesofágica (da lugar a las varices esofágicas); 2) el recto (provoca hemorroides), y 3) las venas periumbilicales de la pared abdominal (con la aparición de

booksmedicos.org

la cabeza de medusa). Las varices esofágicas son las más trascendentes, ya que tiende a producirse su rotura en caso de una hemorragia digestiva alta masiva (incluso mortal).
- Las *hemorroides* son dilataciones varicosas del plexo venoso en la unión anorrectal como consecuencia de la congestión pélvica prolongada en relación con el embarazo o el esfuerzo de la defecación. Las hemorroides causan hemorragias y son propensas a la trombosis y a la ulceración dolorosa.

Tromboflebitis y flebotrombosis

La trombosis de las venas profundas de la pierna es la causa de más del 90% de los casos de tromboflebitis y flebotrombosis. Estos dos términos son intercambiables en la mayor parte de los casos que cursan con trombosis venosa con inflamación. Otras localizaciones en las que se pueden formar trombos venosos son el plexo venoso periprostático en los hombres y el plexo venoso pélvico en las mujeres, además de las venas grandes craneales y los senos de la dura (especialmente en caso de infección o inflamación). Las infecciones peritoneales, como la peritonitis, la apendicitis, la salpingitis y los abscesos pélvicos, además de otras afecciones que implican hipercoagulabilidad (p. ej., policitemia vera) (v. capítulo 12), también pueden provocar trombosis de la vena porta.

En la trombosis venosa profunda (TVP) de las piernas, la inmovilización prolongada que provoca estasis venosa es el factor de riesgo más importante. Esta situación puede darse en caso de reposo en cama prolongado o incluso por permanecer sentado en los viajes en avión o automóvil de larga duración. El estado postoperatorio es otro factor de riesgo independiente de TVP, al igual que la insuficiencia cardíaca congestiva, el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, la neoplasia maligna, la obesidad, el sexo masculino y la edad superior a 50 años. Los defectos hereditarios de los factores de coagulación (v. capítulo 4) predisponen a menudo a las personas afectadas al desarrollo de tromboflebitis. Los trombos venosos también pueden ser consecuencia de la elaboración de factores procoagulantes por parte de cánceres (v. capítulo 6). El estado hipercoagulable resultante puede manifestarse como trombos evanescentes en diferentes lechos vasculares en distintos momentos, denominado «tromboflebitis migratoria» o «síndrome de Trousseau».

Los trombos de las piernas tienden a producir pocos signos o síntomas fiables, o más bien, ninguno. Cuando aparecen, las manifestaciones locales consisten en edema distal, cianosis, dilatación de venas superficiales, calor, sensibilidad, enrojecimiento, tumefacción y dolor. En algunos casos, el dolor es provocado por la presión sobre las venas afectadas, apretando los músculos de la pantorrilla o forzando la dorsiflexión del pie *(signo de Homan)*. Sin embargo, muchas TVP son asintomáticas, en especial en pacientes encamados, pero la ausencia de signos o síntomas no excluye la TVP.

La embolia de pulmón es una complicación clínica grave y frecuente de la TVP, como consecuencia de la fragmentación o del desprendimiento de un trombo venoso. En muchos casos, la primera manifestación de la tromboflebitis es la embolia pulmonar. En función del tamaño y del número de émbolos, el pronóstico puede variar desde la resolución sin síntomas hasta la muerte.

Síndromes de las venas cavas superior e inferior

Generalmente, el *síndrome de la vena cava superior* es secundario a neoplasias que comprimen o invaden la vena cava superior, como el carcinoma broncógeno o un linfoma mediastínico. La obstrucción resultante produce un complejo clínico característico, consistente en una intensa dilatación de las venas de la cabeza, del cuello y de los brazos asociada a cianosis. También puede observarse la compresión de los vasos pulmonares, la cual causa dificultad respiratoria.

El *síndrome de la vena cava inferior* puede deberse a neoplasias que comprimen o invaden la vena cava inferior o por trombos procedentes de venas hepáticas, renales o de extremidades inferiores, que se propaga en sentido cefálico. Algunas neoplasias –en particular, el carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales– muestran una marcada tendencia a crecer dentro de las venas y pueden llegar a ocluir la vena cava inferior. La obstrucción de la vena cava inferior induce un edema intenso en la extremidad inferior con distensión de venas colaterales superficiales en la parte inferior del abdomen y –en caso de afectación de la vena renal– proteinuria intensa.

Linfangitis y linfoedema

Los trastornos primarios de los vasos linfáticos son muy infrecuentes. Mucho más habitual es su afectación secundaria por otros procesos inflamatorios, infecciosos o malignos.

La *linfangitis* se refiere a una inflamación aguda causada por la diseminación bacteriana en los vasos linfáticos (v. capítulo 3). Clínicamente, los vasos linfáticos inflamados se aprecian como *estrías subcutáneas enrojecidas y dolorosas*, asociadas, por lo general, al aumento de la sensibilidad en los ganglios linfáticos de drenaje *(linfoadenitis aguda)*. Si las bacterias no quedan contenidas dentro de los ganglios linfáticos, pueden pasar a la circulación venosa y provocar bacteriemia o septicemia.

El linfoedema primario puede aparecer como un defecto congénito aislado (linfoedema congénito simple) o, como sucede en la *enfermedad familiar de Milroy (linfoedema congénito heredofamiliar)*, como consecuencia de la agenesia o hipoplasia de los vasos linfáticos. El linfoedema secundario u obstructivo se debe a la acumulación del líquido intersticial en un linfático obstruido que antes era normal, ya que la obstrucción puede dar lugar a los siguientes trastornos o afecciones:
- Tumores que afectan a los canales linfáticos o a los ganglios linfáticos regionales.
- Procedimientos quirúrgicos que seccionan las conexiones linfáticas (p. ej., ganglios linfáticos axilares en la mastectomía radical).
- Fibrosis posradiación.
- Filariasis.
- Trombosis y cicatrización postinflamatorias.

Con independencia de la causa, en el linfoedema aumenta la presión hidrostática en los vasos linfáticos distales a la obstrucción y se produce el edema. A su vez, el edema crónico puede provocar el depósito de MEC y fibrosis, lo que da lugar a induración intensa o aspecto en *piel de naranja* de la piel subyacente (como puede ocurrir en la piel que recubre un carcinoma de mama). Finalmente, la perfusión inadecuada de los tejidos puede ocasionar ulceración cutánea. La rotura de los vasos linfáticos dilatados, normalmente después de la obstrucción por una masa tumoral infiltrante, puede provocar acumulaciones lechosas de linfa en varios espacios y, en función de ellos, recibe el nombre de *ascitis quilosa* (abdomen), *quilotórax* y *quilopericardio*.

TUMORES

Los tumores de los vasos sanguíneos y linfáticos comprenden los hemangiomas benignos (muy comunes), las neoplasias agresivas localmente que metastatizan raras veces y los angiosarcomas, unos tumores tan malignos como infrecuentes (tabla 10.5).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 10.5 Clasificación de tumores vasculares y afecciones de tipo tumoral

Neoplasias benignas: afecciones del desarrollo y adquiridas
Hemangioma
Hemangioma capilar
Hemangioma cavernoso
Granuloma piógeno
Linfangioma
Linfangioma simple (capilar)
Linfangioma cavernoso (higroma quístico)
Tumor glómico
Ectasias vasculares
Nevus flammeus
Telangiectasia en araña (araña arterial)
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu)
Proliferaciones vasculares reactivas
Angiomatosis bacilar
Neoplasias de grado intermedio
Sarcoma de Kaposi
Hemangioendotelioma
Neoplasias malignas
Angiosarcoma

Las neoplasias vasculares se originan a partir del endotelio (p. ej., hemangiomas, linfangiomas y angiosarcomas) o de las células que soportan o rodean los vasos sanguíneos (p. ej., tumores glómicos). Los tumores primarios de los grandes vasos (aorta, arteria pulmonar y vena cava) son poco frecuentes y suelen corresponder a sarcomas. Aunque no es posible confundir un hemangioma benigno con un angiosarcoma anaplásico, existen algunas lesiones «de la zona gris» con un potencial maligno incierto. Las malformaciones congénitas o que se producen durante el desarrollo y algunas proliferaciones vasculares reactivas no neoplásicas (p. ej., *angiomatosis bacilar*) pueden manifestarse también como lesiones seudotumorales y plantear dificultades diagnósticas. En general, las neoplasias vasculares benignas y malignas se diferencian por los siguientes rasgos:

- Los tumores benignos suelen estar compuestos de canales vasculares evidentes llenos de células sanguíneas o linfa y están revestidos de una monocapa de CE de aspecto normal.
- Los tumores malignos presentan una celularidad más abundante, con atipias citológicas, de carácter proliferativo y, por lo general, no forman vasos bien organizados. La confirmación del origen endotelial de tales proliferaciones puede requerir la detección inmunohistoquímica de las CE utilizando marcadores específicos.

Tumores y afecciones de tipo tumoral benignos

Ectasia vascular

Ectasia es un término genérico aplicable a cualquier dilatación local de una estructura, mientras que *telangiectasia* se utiliza para describir una dilatación permanente de vasos pequeños preexistentes (capilares, vénulas y arteriolas, por lo general en la piel o mucosas) que forma una lesión roja discreta. Esas lesiones pueden ser congénitas o adquiridas y no son neoplasias verdaderas.

- El *nevus flammeus* (un «antojo»), la forma más frecuente de ectasia vascular, es una lesión plana de color rosa o morado intenso que aparece en la cara o el cuello por la acumulación de vasos dilatados. La mayoría de ellas involucionan espontáneamente con el tiempo.
- La denominada «mancha de vino de Oporto» es una forma especial de *nevus flammeus*. Estas lesiones tienden a crecer durante la infancia, en ellas se produce el engrosamiento de la piel de la superficie y no se desvanecen con el tiempo. Cuando estas lesiones aparecen en el territorio del nervio trigémino, se asocian a un *síndrome de Sturge-Weber* (también se denomina angiomatosis encefalotrigeminal). Se trata de un trastorno congénito poco frecuente asociado a nevo rojo vinoso facial, angiomas venosos homolaterales en las leptomeninges corticales, retraso mental, convulsiones, hemiplejía y opacidades radiológicas en el cráneo. Por tanto, una telangiectasia facial de gran tamaño en un niño con retraso mental puede indicar la presencia de otras malformaciones vasculares.
- Las *telangiectasias en araña, o arañas vasculares*, son lesiones vasculares no neoplásicas. Esas lesiones se manifiestan como una serie radial, a menudo pulsátil, de arterias o arteriolas subcutáneas dilatadas («patas» de la araña) en torno a un núcleo central («cuerpo» de la araña) que palidecen con la presión. Las arañas vasculares son frecuentes en la cara, el cuello y la parte superior del tórax, y se asocian especialmente a estados de hiperestrogenismo (p. ej., en mujeres gestantes o pacientes con cirrosis).
- La *telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu)* es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en los genes que codifican los componentes de la vía de señalización del TGF-β en CE. Las telangiectasias son malformaciones compuestas por capilares y venas dilatados que están presentes en el nacimiento. Se distribuyen por cualquier zona de la piel y mucosa bucal, así como en las vías respiratorias, el tubo digestivo y las vías urinarias. Las lesiones pueden romperse espontáneamente, provocando epistaxis (hemorragia nasal), hemorragia digestiva o hematuria intensas.

Hemangiomas

Los hemangiomas son tumores muy frecuentes que consisten en vasos llenos de sangre. Esas lesiones constituyen el 7% de todos los tumores benignos de la primera y segunda infancias, la mayoría de los cuales están presentes desde el nacimiento. Su tamaño aumenta en una primera fase, pero muchos involucionan espontáneamente (fig. 10.28). Aunque suelen ser lesiones que se localizan solo en la cabeza y el cuello, los hemangiomas pueden ser más extensos *(angiomatosis)* y pueden surgir en el interior del cuerpo. Casi un tercio de estas lesiones internas aparecen en el hígado. La transformación maligna es infrecuente. Se han descrito algunas variantes histológicas y clínicas:

- Los *hemangiomas capilares* son el tipo más frecuente. Se presentan en la piel, tejidos subcutáneos y mucosas de las cavidades orales y labios, así como en hígado, bazo y riñones (v. fig. 10.28A). Histológicamente están formados por capilares de pared fina con estroma escaso (v. fig. 10.28B).
- Los *hemangiomas juveniles* (también llamados «hemangiomas en fresa») de la piel del recién nacido son muy frecuentes (1 de cada 200 partos) y pueden ser múltiples. Crecen con rapidez en unos meses, pero pueden desvanecerse entre 1 y 3 años de edad, con regresión completa hacia los 7 años en la inmensa mayoría de los casos.
- Los *granulomas piógenos* son hemangiomas capilares que se manifiestan como lesiones pediculadas de color rojo que crecen con rapidez sobre la piel, las encías o la mucosa bucal. Con el microscopio, se parecen a un tejido de granulación muy abundante. Sangran con facilidad y a menudo presentan ulceraciones (v. fig. 10.28C). Aproximadamente una cuarta parte de las lesiones se desarrollan después de

booksmedicos.org

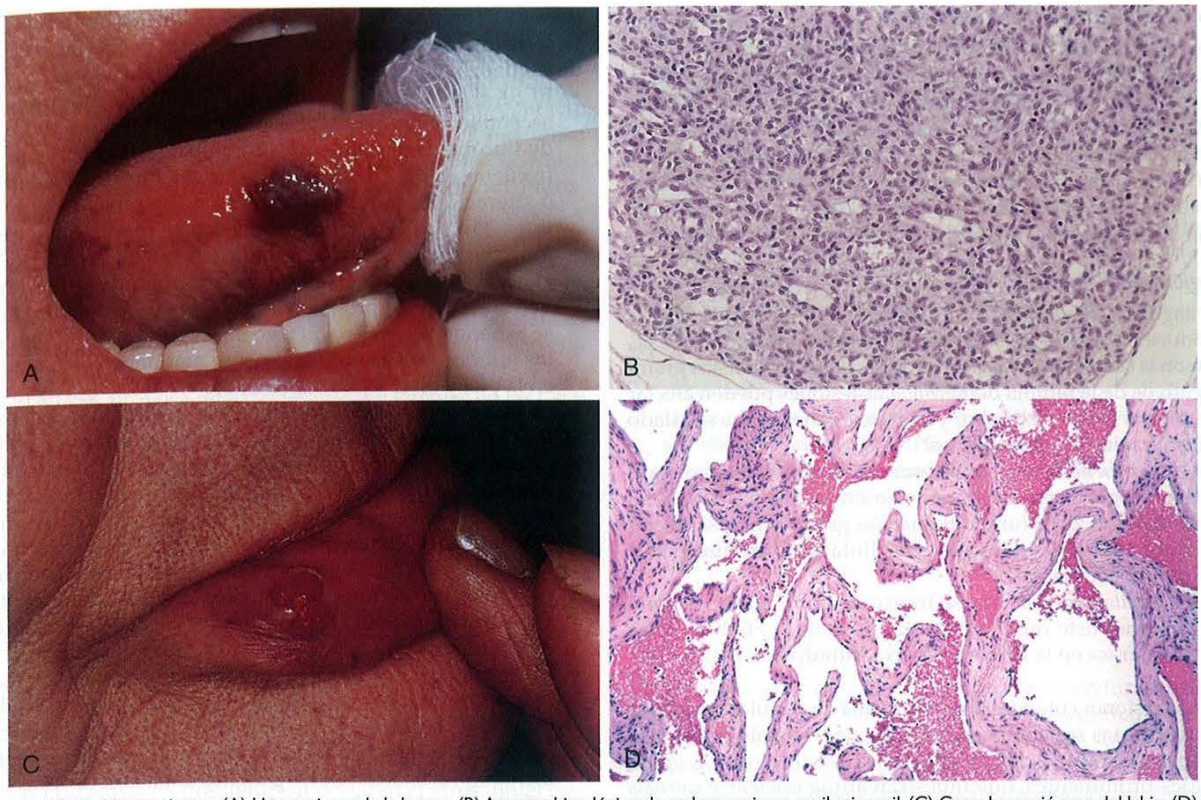


Figura 10.28 Hemangiomas. (A) Hemangioma de la lengua. (B) Aspecto histológico de un hemangioma capilar juvenil. (C) Granuloma piógeno del labio. (D) Aspecto histológico de un hemangioma cavernoso. *(A y D, por cortesía de John Sexton, MD, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts. B, por cortesía de Christopher D.M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C, por cortesía de Thomas Rogers, MD, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

un traumatismo y alcanzan un tamaño de 1-2 cm en pocas semanas. El legrado y la cauterización son curativos en general. El *tumor gestacional* (granuloma *gravidarum*) es un granuloma piógeno muy poco frecuente que aparece en las encías de mujeres gestantes. Esas lesiones pueden involucionar espontáneamente (en particular, después del embarazo) o sufren fibrosis, pero en ocasiones es preciso recurrir a la resección quirúrgica.

- Los *hemangiomas cavernosos* están compuestos por canales vasculares grandes y dilatados. Comparados con los hemangiomas capilares, los *hemangiomas cavernosos* son más infiltrantes, afectan con frecuencia a estructuras profundas y no desaparecen espontáneamente. En el estudio histológico, la masa está bien delimitada, pero no tiene cápsula y está compuesta por espacios vasculares llenos de sangre, separados por estroma de tejido conjuntivo (v. fig. 10.28D). Es frecuente encontrar trombosis intravascular y calcificación distrófica. Estas lesiones pueden ser destructivas localmente, por lo que en algunos casos será necesaria la extirpación quirúrgica. Más a menudo, los tumores tienen poca importancia clínica, pero pueden causar problemas estéticos y son vulnerables a la aparición de ulceraciones y hemorragias por traumatismos. Los hemangiomas cerebrales representan un problema, ya que pueden causar síntomas relacionados con la compresión de los tejidos adyacentes o pueden romperse. Los cavernosos son uno de los componentes de la *enfermedad de von Hippel-Lindau* (v. capítulo 23), en la que es frecuente encontrar lesiones vasculares en el cerebelo, en el tronco del encéfalo, en la retina, en el páncreas y en el hígado. En algunos casos, los hemangiomas cavernosos cerebrales son familiares en relación con mutaciones de uno de los tres genes supresores de tumores llamados *CCM1*, *CCM2* o *CCM3*.

Linfangiomas

Los linfangiomas son el homólogo linfático benigno de los hemangiomas.

- Los *linfangiomas simples (capilares)* son lesiones ligeramente elevadas o, en ocasiones, pediculadas de hasta 1-2 cm de diámetro que se presentan, predominantemente, en el tejido subcutáneo de la cabeza, del cuello y de las axilas. Histológicamente, los linfangiomas están formados por redes de espacios revestidos de endotelio que solo se distinguen de los canales capilares por la ausencia de las células sanguíneas.
- Los *linfangiomas cavernosos (higromas quísticos)* habitualmente se encuentran en el cuello o en las axilas de los niños y, más raramente, en el retroperitoneo. Los linfangiomas cavernosos pueden ser grandes (hasta 15 cm), llenando la axila o produciendo grandes deformaciones en el cuello. Estas lesiones están compuestas por espacios linfáticos dilatados masivamente, revestidos de CE y separados por estroma entremezclado con tejido conjuntivo que contiene agregados linfoides. Los márgenes del tumor son indiferenciados y no están encapsulados, lo que dificulta la resección definitiva. Cabe señalar que los linfangiomas cavernosos del cuello son frecuentes en el síndrome de Turner.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tumores glómicos (glomangiomas)

Los *tumores glómicos* son benignos pero sumamente dolorosos y surgen de las CML especializadas de los cuerpos glómicos, unas estructuras arteriovenosas involucradas en la termorregulación. Se distinguen de los hemangiomas cavernosos por las características clínicas y la tinción inmunohistoquímica para los marcadores de músculo liso. Se encuentran con mayor frecuencia en la porción distal de los dedos, especialmente bajo las uñas de las manos. La extirpación resulta curativa.

Angiomatosis bacilar

La *angiomatosis bacilar* es una proliferación vascular que se produce en huéspedes en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., personas con sida) por la acción de bacilos oportunistas gramnegativos de la familia *Bartonella*. Las lesiones pueden afectar a la piel, al hueso, al cerebro y a otros órganos. Se ha señalado la implicación de dos especies:

- *Bartonella henselae*, cuyo reservorio principal es el gato doméstico. Este microorganismo causa la enfermedad del arañazo de gato (una inflamación granulomatosa necrosante que afecta a los ganglios linfáticos) en huéspedes inmunocompetentes.
- *Bartonella quintana*, que se transmite por el piojo corporal humano. Este microbio fue la causa de la «fiebre de las trincheras» en la Primera Guerra Mundial.

Las lesiones cutáneas tienen la forma de pápulas y nódulos rojos o masas subcutáneas redondeadas. Histológicamente, se aprecia proliferación de capilares revestidos de CE epitelioides prominentes, que muestran atipia nuclear y mitosis (fig. 10.29). Otras características son neutrófilos infiltrantes, restos de núcleos y colecciones granulares de color morado de las bacterias causantes.

Las bacterias inducen la producción en los tejidos del huésped del factor 1α inducible por la hipoxia (HIF-1α), que da lugar a la producción del VEGF y a la proliferación vascular. Las infecciones (y las lesiones) se curan con antibioterapia.

Tumores de grado intermedio (límite)

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia vascular causada por el virus del herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK, también conocido como virus del herpes humano 8, o VHH-8). Aunque se puede ver en varios contextos, es más frecuente en pacientes con sida; de hecho, su presencia se utiliza como criterio diagnóstico. Se aceptan cuatro formas de SK, en función de los datos demográficos y riesgos de la población:

- El *SK clásico* es un trastorno de hombres mayores de ascendencia mediterránea, de Oriente Medio o del este de Europa (especialmente, judíos asquenazíes). Es poco frecuente en EE. UU. Se puede asociar a procesos malignos o alteraciones inmunitarias, pero no se relaciona con la infección por el VIH. El SK clásico se manifiesta como múltiples placas o nódulos rojo violáceos en la piel, por lo general en la parte distal de las extremidades inferiores. Van aumentando progresivamente de número y tamaño y se extienden en dirección proximal. Aunque persistentes, los tumores son asintomáticos y se mantienen localizados en la piel y en el tejido subcutáneo.
- El *SK africano endémico* típicamente se presenta en personas más jóvenes (menores de 40 años) seronegativas al VIH y puede seguir un curso indolente o agresivo. Afecta a los ganglios linfáticos con mucha mayor frecuencia que la variante clásica. Junto con el SK asociado al sida (v. más adelante), es el tumor más frecuente en África central en la actualidad. En niños prepuberales se presenta una forma particularmente grave, con ganglios linfáticos prominentes y afectación visceral, de peor pronóstico y con una tasa de mortalidad prácticamente del 100% antes de 3 años.
- El *SK asociado a trasplante* se presenta en receptores de trasplantes de órganos sólidos en el contexto de inmunodepresión de linfocitos T. En estos pacientes, el riesgo de SK aumenta 100 veces. Sigue una evolución agresiva, frecuentemente con afectación de los ganglios linfáticos, de mucosas y de vísceras. Las lesiones cutáneas pueden estar ausentes. A menudo las lesiones involucionan si se atenúa la inmunodepresión, pero con el riesgo de que se produzca rechazo del órgano trasplantado.
- El *SK asociado al sida (epidémico)* es una enfermedad definitoria del sida; a nivel mundial, es el tumor maligno asociado al VIH más frecuente (v. capítulo 5). Aunque la incidencia de SK se ha reducido más del 80% tras la introducción del tratamiento antirretroviral, sigue afectando a individuos infectados por el VIH con una incidencia 1.000 veces superior a la observada en la población general y se describe en el 2-3% de los estadounidenses infectados por el VIH. El SK asociado a sida a menudo afecta a los ganglios linfáticos y se disemina extensamente por varias vísceras al inicio de su evolución. La mayoría de los pacientes fallecen por infecciones oportunistas y no por el SK.

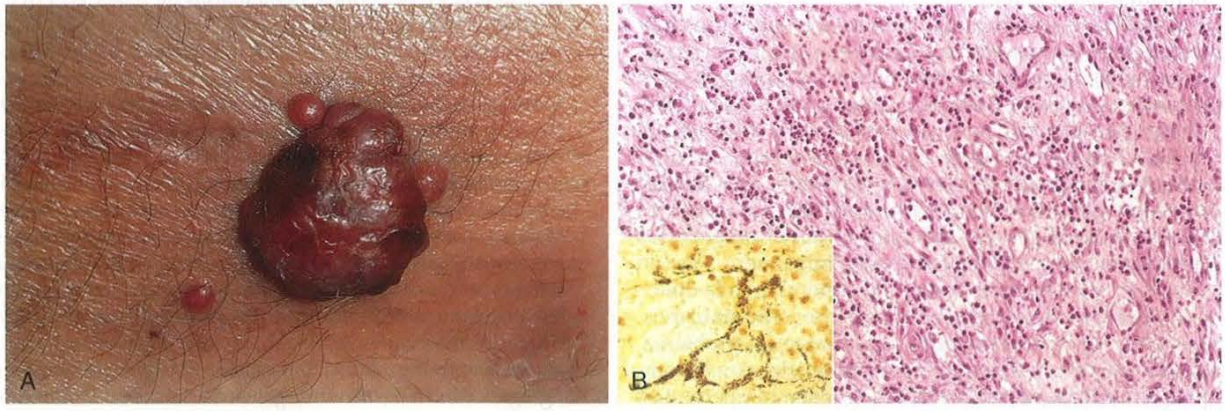


Figura 10.29 Angiomatosis bacilar. (A) Lesión cutánea característica. (B) Las características histológicas corresponden a una inflamación aguda con proliferación capilar. *Recuadro.* La tinción de plata modificada (Warthin-Starry) muestra los cúmulos de bacilos en ovillos (negro). *(A, por cortesía de Richard Johnson, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts. B y recuadro, por cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

booksmedicos.org

Patogenia

Prácticamente todas las lesiones del SK están infectadas por el VHSK (VHH-8). Al igual que el virus de Epstein-Barr, el VHSK es un virus del herpes γ. Se transmite por contacto sexual y por las secreciones orales y la exposición cutánea (cabe destacar que la prevalencia del SK africano endémico está inversamente relacionada con el uso de calzado). Probablemente, para el desarrollo del SK se necesite el VHSK y la alteración de la inmunidad mediada por linfocitos T. En la tercera edad, el descenso de la inmunidad mediada por linfocitos T puede estar relacionado con el envejecimiento. Asimismo, es probable que algunas mutaciones somáticas adquiridas de las células de origen contribuyan al desarrollo y a la progresión del tumor.

El VHSK provoca infecciones líticas y latentes en las CE y probablemente la implicación de ambas lesiones sea relevante en la patogenia del SK. Una proteína G codificada por el virus induce la producción de VEGF, estimulando así el crecimiento endotelial. La producción de citocinas por las células inflamatorias reclutadas hacia los lugares de infección lítica también crea un entorno proliferativo local. Las proteínas codificadas por el VHSK en las células con infección latente alteran los controles normales de la proliferación celular (p. ej., a través de la síntesis de un homólogo vírico de la ciclina D) y previene la apoptosis al inhibir la proteína p53. En consecuencia, el entorno inflamatorio local favorece la proliferación celular y las células con infección latente disponen de una ventaja de crecimiento. En sus etapas iniciales, el VHSK solo infecta a algunas células; sin embargo, con el tiempo, prácticamente todas las células en proliferación portarán el virus. Igual que sucede en las infecciones por el VEB, las lesiones precursoras son policlonales, pero conforme acumulan mutaciones los tumores se vuelven monoclonales.

MORFOLOGÍA

En el sarcoma de Kaposi clásico (y, en ocasiones, en otras variantes), las lesiones cutáneas evolucionan en tres etapas: mácula, placa y nódulo.

- Las **máculas** son lesiones rosas, rojas o violáceas, típicamente confinadas a la zona distal de las extremidades inferiores (fig. 10.30A). El estudio con microscopio muestra vasos sanguíneos dilatados, irregulares y angulosos, revestidos de CE y con un infiltrado entremezclado con células inflamatorias crónicas, que, en ocasiones, contienen hemosiderina. Esas lesiones pueden ser difíciles de distinguir de un tejido de granulación.
- Con el tiempo, las lesiones se extienden proximalmente y se convierten en **placas elevadas, violáceas** y más grandes (v. fig. 10.30A), formadas por canales vasculares dilatados e irregulares en la dermis, revestidos y rodeados por células fusiformes rechonchas. Otras características prominentes son eritrocitos extravasados, macrófagos con hemosiderina y otras células mononucleadas.
- Finalmente, aparecen lesiones **nodulares,** más claramente neoplásicas, formadas por células fusiformes rechonchas proliferativas, localizadas principalmente en la dermis o el tejido subcutáneo (fig. 10.30B), a menudo con espacios entremezclados a modo de hendiduras. Las células fusiformes expresan marcadores de CE y CML. El depósito de hemorragia y hemosiderina es más pronunciado, y son frecuentes las figuras mitóticas. Con frecuencia, la etapa nodular cursa con afectación ganglionar y visceral, en particular en la variante africana y en la asociada a sida.

Características clínicas

El curso de la enfermedad varía ampliamente en función de la situación clínica. La mayoría de las infecciones primarias por el VHSK son asintomáticas. El SK clásico se limita –al menos inicialmente– a la superficie corporal, y la resección quirúrgica es adecuada, con un pronóstico excelente. Se puede usar radioterapia en caso de lesiones múltiples en una zona limitada, y los resultados de la quimioterapia son satisfactorios en caso de una enfermedad más diseminada, incluida la afectación ganglionar. En el SK asociado a inmunodepresión, a menudo es eficaz retirar el tratamiento (con o sin quimioterapia o radioterapia adyuvantes). En el SK asociado a sida suele ser beneficioso el tratamiento antirretroviral del VIH, combinado o no con otras terapias. El IFN-γ y los inhibidores de la angiogenia también han demostrado tener una eficacia variable.

Hemangioendoteliomas

Los *hemangioendoteliomas* comprenden un amplio espectro de neoplasias vasculares límite con conductas clínicas intermedias entre los hemangiomas benignos bien diferenciados y los angiosarcomas malignos agresivos.

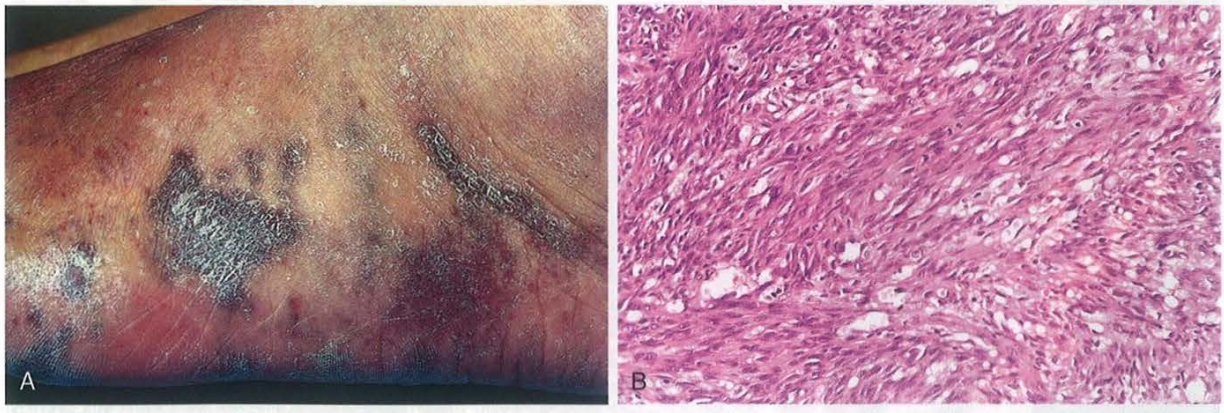


Figura 10.30 Sarcoma de Kaposi. (A) Máculas y placas cutáneas confluyentes de color rojo violáceo características. (B) Aspecto histológico de la etapa nodular, que muestra láminas de células fusiformes rechonchas y espacios vasculares a modo de hendiduras. *(Por cortesía de Christopher D. M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El *hemangioendotelioma epitelioide* es un tumor del adulto que surge en relación con venas de tamaño mediano o grande. El curso clínico es muy variable. Aunque la resección es curativa en la mayoría de casos, hasta el 40% de los tumores reaparecen, del 20 al 30% metastatizan finalmente y el 15% de los pacientes fallecen por su tumor.

Tumores malignos

Angiosarcomas

Los angiosarcomas son neoplasias endoteliales malignas que varían de tumores altamente diferenciados que parecen hemangiomas a lesiones exageradamente anaplásicas. Los adultos mayores se afectan con mayor frecuencia, sin que se haya observado una preferencia por uno de los sexos. Las lesiones se presentan en cualquier localización, pero afectan más a menudo a la piel, a los tejidos blandos, a la mama y al hígado. A nivel clínico, los angiosarcomas son tumores agresivos que infiltran localmente y provocan metástasis. La supervivencia actual a los 5 años es solo de un 30% aproximadamente.

Los angiosarcomas aparecen asociados a linfoedema, clásicamente en la extremidad superior homolateral, varios años después de la mastectomía radical (es decir, con resección de ganglios linfáticos) por un cáncer de mama. En esos casos, el tumor se origina, presumiblemente, en los vasos linfáticos *(linfangiosarcoma)*. Los angiosarcomas también pueden ser inducidos por radiación y, en casos raros, se asocian a cuerpos extraños incrustados durante años (p. ej., catéteres).

Los *angiosarcomas hepáticos* se asocian a ciertos carcinógenos, como los pesticidas arsenicales y cloruro de polivinilo (uno de los ejemplos mejor conocidos de carcinogenia por agentes químicos en el ser humano). Es típico que pasen varios años entre la exposición y el desarrollo posterior del tumor.

MORFOLOGÍA

En la piel, los angiosarcomas comienzan como nódulos rojos asintomáticos, pequeños y bruscamente delimitados. Las lesiones más avanzadas son masas grandes, carnosas de color rojo pardo o gris blanquecino (fig. 10.31A) con márgenes que se mezclan imperceptiblemente con las estructuras circundantes. Es frecuente que se produzcan necrosis y hemorragias.

En el estudio con el microscopio, la extensión de la diferenciación es muy variable; así, pueden observarse desde CE rechonchas atípicas que forman canales vasculares (fig. 10.31B) hasta tumores de células fusiformes indiferenciadas sin vasos sanguíneos visibles. El origen a partir de CE se puede demostrar en los tumores poco diferenciados mediante la aplicación de tinciones para los marcadores de CE CD31 y factor de von Willebrand (fig. 10.31C).

RESUMEN

TUMORES VASCULARES

- Las ectasias vasculares no son neoplasias sino, más bien, dilataciones de vasos existentes.
- Las neoplasias vasculares pueden originarse en los vasos sanguíneos o linfáticos y pueden estar formadas por CE (p. ej., hemangioma, linfangioma, angiosarcoma) o por otras células de la pared vascular (p. ej., tumor glómico).
- La mayoría de los tumores vasculares son benignos (p. ej., hemangioma), algunos tienen un comportamiento intermedio, localmente agresivo (p. ej., sarcoma de Kaposi) y otros son muy malignos (p. ej., angiosarcoma).
- Normalmente, los tumores benignos forman canales vasculares evidentes revestidos de CE de aspecto normal. Los malignos son más a menudo sólidos y celulares, y muestran atipia citológica y ausencia de vasos bien definidos.

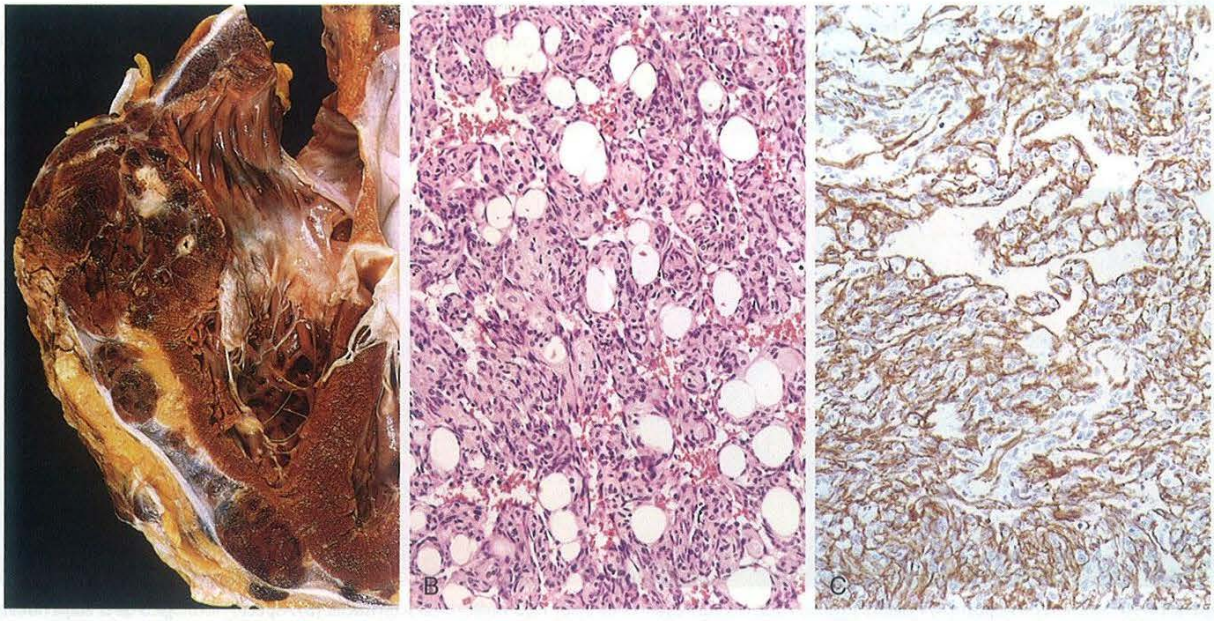


Figura 10.31 Angiosarcoma. (A) Angiosarcoma del ventrículo derecho. (B) Angiosarcoma moderadamente diferenciado con cúmulos densos de células atípicas que revisten la luz vascular diferenciada. (C) Tinción inmunohistoquímica de un angiosarcoma para el marcador CD31 de las células endoteliales.

booksmedicos.org

PATOLOGÍA DE LA INTERVENCIÓN VASCULAR

Los cambios morfológicos que se producen en los vasos después de la intervención terapéutica (angioplastia con balón, implantación de endoprótesis o cirugía de derivación) reflejan muchos de los cambios que se observan en el contexto de otras formas de lesión vascular. El traumatismo local (debido a la implantación de endoprótesis), la trombosis vascular (después de la angioplastia) y las fuerzas mecánicas anómalas (p. ej., una vena safena insertada en la circulación arterial, como en un injerto de derivación en arterias coronarias) inducen las mismas respuestas de curación estereotipada: lesiones hiperplásicas fibromusculares de la íntima constituidas por CML y MEC. Por tanto, al igual que sucede con la ateroesclerosis, las intervenciones que dañan el endotelio tienden a inducir el engrosamiento de la íntima al reclutar CML y promover el depósito de MEC.

Implantación de prótesis endovasculares

Las estenosis arteriales (especialmente, en arterias coronarias y carótidas) pueden dilatarse al inflar de forma temporal un catéter con balón hasta presiones suficientemente altas como para que se produzca la rotura de la placa que ocluye el vaso *(angioplastia con balón)*. De esta manera, también se induce una *disección arterial* que es limitada. La angioplastia puede complicarse por un *nuevo cierre abrupto* secundario a la compresión de la luz por una disección circunferencial o longitudinal extensa o una trombosis. A la vista de esto, más del 90% de las intervenciones coronarias endovasculares incluyen una angioplastia y la colocación simultánea de una *endoprótesis coronaria*.

Las endoprótesis coronarias son tubos expansibles de una malla metálica que proporcionan una luz más amplia y regular, «fijando» los colgajos y las disecciones de la íntima que tienen lugar durante la angioplastia y limitando mecánicamente el espasmo del vaso. No obstante, la *trombosis* que tiene lugar como consecuencia de la lesión endotelial es una importante complicación inmediata que se produce después de la implantación de una endoprótesis, por lo que los pacientes deben recibir fármacos antitrombóticos potentes (principalmente, antagonistas de las plaquetas) para prevenir la oclusión trombótica aguda, de resultados mortales hasta que se endotelice la región tratada con endoprótesis. El éxito a largo plazo de la angioplastia se ve limitado por el desarrollo de *nuevas estenosis por proliferación dentro de la endoprótesis*. Este engrosamiento intimal determina una oclusión con repercusión clínica hasta en un tercio de los pacientes a los 6-12 meses de colocarla (fig. 10.32). La nueva generación de *endoprótesis liberadora de fármacos* está diseñada para evitar esta complicación mediante la liberación de fármacos antiproliferativos (p. ej., paclitaxel, sirolimús) hacia la pared del vaso con bloqueo de la activación de las CML. El uso de estas endoprótesis reduce la incidencia de reestenosis al año un 50-80%.

Sustitución vascular

Es frecuente utilizar injertos vasculares sintéticos o autólogos para reemplazar los vasos dañados o evitar arterias enfermas. Entre los injertos sintéticos, los conductos de gran calibre (12-18 mm de diámetro) funcionan bien en localizaciones de flujo alto, como la aorta, mientras que los artificiales de calibre pequeño (8 mm o menos de diámetro), en general, fracasan, debido a la trombosis aguda o a la hiperplasia tardía de la íntima, principalmente en la unión del injerto con la vasculatura nativa.

En consecuencia, cuando es preciso sustituir un vaso de pequeño calibre (p. ej., en las cirugías de derivación de la arteria coronaria), los injertos se obtienen a partir de una vena safena autóloga (obtenida de la pierna del propio paciente) o de la arteria mamaria interna izquierda. La permeabilidad a largo plazo de los injertos de la vena safena solo es del 50% a los 10 años; estos injertos se ocluyen por trombosis (típicamente en etapas precoces), engrosamiento intimal (meses o años después de la cirugía) y ateroesclerosis sobre el injerto venoso. Por el contrario, más del 90% de los injertos de la arteria mamaria interna siguen permeables a los 10 años.

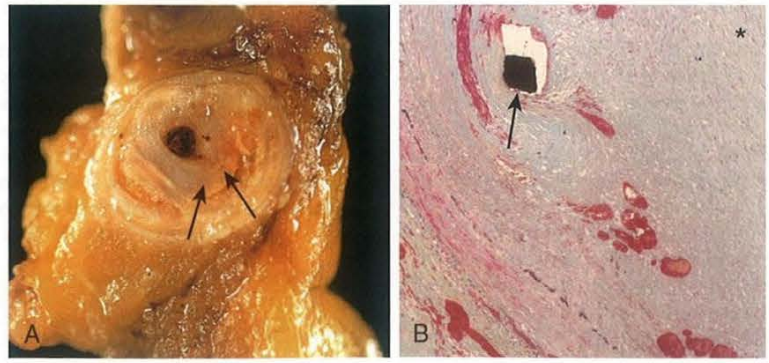


Figura 10.32 Reestenosis después de una angioplastia con implantación de una endoprótesis. (A) Imagen macroscópica que muestra la placa ateroesclerótica residual *(flechas)* y una lesión proliferativa nueva de la íntima, que se visualiza brillante. (B) En la imagen histológica se observa una neoíntima engrosada que reviste los filamentos de la endoprótesis *(figura romboide negra señalada por la flecha)*, que invade la luz *(asterisco)*. *(B, reproducido a partir de Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD, et al., editors:* Cardiovascular pathology, *ed 3, Philadelphia, 2001, Churchill Livingstone.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

LECTURAS RECOMENDADAS

Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, et al: Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment, *Semin Oncol* 42:247, 2015. *[Revisión sólida y exhaustiva.]*

Coffman TM: Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension, *Nat Med* 17:1402, 2011. *[Revisión bien escrita sobre la situación actual en el campo, incluidos los recientes avances translacionales.]*

Fishbein MC, Fishbein GA: Arteriosclerosis: facts and fancy, *Cardiovasc Pathol* 24:335, 2015. *[Divertida y provocadora revisión de los temas de «sabiduría convencional» en la salud cardiovascular.]*

Gillis E, Van Laer L, Loeys BL: Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor-β signaling and vascular smooth muscle cell contractility, *Circ Res* 113:327, 2013. *[Comentario actualizado sobre la base molecular y celular de los aneurismas y disecciones torácicas.]*

Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardeña G: Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis, *Cardiovasc Pathol* 22:9, 2013. *[Revisión bien escrita sobre las respuestas endoteliales frente a las fuerzas mecánicas de uno de los grupos líderes en este ámbito.]*

Grebe A, Latz E: Cholesterol crystals and inflammation, *Curr Rheumatol Rep* 15:313, 2013. *[Revisión sobre la activación del inflamasoma por los cristales de colesterol y su papel en la ateroesclerosis.]*

Hansson GK, Libby P, Tabas I: Inflammation and plaque vulnerability, *J Intern Med* 278:483, 2015. *[Revisión actualizada sobre los conceptos actuales que vinculan la inflamación y la vulnerabilidad de la placa.]*

Inoue T, Croce K, Morooka T, et al: Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis, *JACC Cardiovasc Interv* 4:1057, 2011. *[Excelente revisión sobre las vías inflamatorias que condicionan el pronóstico de las intervenciones vasculares percutáneas.]*

Jaffe R, Strauss B: Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives, *J Am Coll Cardiol* 50:119, 2007. *[Un comentario imparcial sobre las complicaciones que se producen después de la implantación de una endoprótesis arterial coronaria.]*

Jennette J, Falk R: Nosology of primary vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 19:10, 2007. *[Una clasificación de las vasculitis basada en las vías patógenas y en los vasos afectados. Proporciona una organización lógica de un aspecto complejo, e incluso confuso, de la patología vascular.]*

Jennette JC, Falk RJ: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease, *Nat Rev Rheumatol* 10:463, 2014. *[Revisión bien escrita y organizada sobre la situación global en la vasculitis por ANCA.]*

Kim FY, Marhefka G, Ruggiero NJ, et al: Saphenous vein graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment, *Cardiol Rev* 21:101, 2013. *[Buena perspectiva general de la patogenia y los aspectos clínicos relacionados con la oclusión aguda del injerto de la vena safena y la estenosis crónica.]*

Libby P, Lichtman AH, Hansson GK: Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans, *Immunity* 38:1092, 2013. *[Excelente revisión de los datos experimentales y clínicos publicados sobre el papel de la inmunidad específica y adaptativa en la patogenia de la ateroesclerosis.]*

MacAlpin RN: Some observations on and controversies about coronary arterial spasm, *Int J Cardiol* 181:389, 2015. *[Buena perspectiva general clínica sobre el espasmo coronario y sus secuelas.]*

Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, et al: Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans, *Cardiovasc Res* 90:18, 2011. *[Un comentario de calidad sobre las vías moleculares que subyacen a la formación de un aneurisma de la aorta abdominal en el ser humano.]*

Monahan-Earley R, Dvorak AM, Aird WC: Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium, *J Thromb Haemost* 11(Suppl 1):46, 2013. *[Interesante comentario sobre la base evolutiva del desarrollo vascular, que incluye explicaciones para la heterogeneidad endotelial.]*

Penel N, Marréaud S, Robin YM, et al: Angiosarcoma: state of the art and perspectives, *Crit Rev Oncol Hematol* 22:1266, 2011. *[Extenso resumen clínico sobre este tumor vascular maligno muy agresivo.]*

Ridker P: From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection, *Circ Res* 118:145, 2016. *[Artículo de opinión bien escrito sobre la relación entre la CRP y otros mediadores inflamatorios y la posibilidad de identificar objetivos terapéuticos.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 11

Corazón

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a las cardiopatías 399
Insuficiencia cardíaca 400
Insuficiencia cardíaca izquierda 401
Insuficiencia cardíaca derecha 402
Cardiopatía congénita 403
Malformaciones asociadas a cortocircuitos izquierda-derecha 404
Malformaciones asociadas a cortocircuitos derecha-izquierda 406
Malformaciones asociadas a lesiones obstructivas 407
Cardiopatía isquémica 408
Angina de pecho 411
Infarto de miocardio 411
Cardiopatía isquémica crónica 419
Células madre cardíacas 419
Arritmias 419
Muerte súbita cardíaca 420
Cardiopatía hipertensiva 420
Cardiopatía hipertensiva sistémica (del lado izquierdo) 421
Cardiopatía hipertensiva pulmonar: cor pulmonale 422
Valvulopatía cardíaca 422
Valvulopatía degenerativa 423
Valvulopatía reumática 425
Endocarditis infecciosa 427
Vegetaciones no infectadas 428
Miocardiopatías y miocarditis 429
Miocardiopatía dilatada 429
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho 432
Miocardiopatía hipertrófica 432
Miocardiopatía restrictiva 433
Miocarditis 434
Otras causas de enfermedades miocárdicas 435
Enfermedad pericárdica 436
Derrame pleural y hemopericardio 436
Pericarditis 436
Tumores cardíacos 437
Neoplasias primarias 437
Efectos cardíacos de las neoplasias no cardíacas 438
Trasplante cardíaco 439

El corazón es un órgano muy notable, dado que late más de 40 millones de veces al año y bombea más de 7.500 l de sangre diarios; durante una vida de duración habitual, su volumen acumulado podría llenar tres barcos superpetroleros. El sistema cardiovascular es el primero que adquiere funcionalidad dentro del útero (aproximadamente a las 8 semanas de gestación), sin un corazón que lata y un aporte vascular, el desarrollo no puede progresar y el embrión muere. En caso de un fallo del corazón después del nacimiento, el desenlace también será extremadamente grave. De hecho, la enfermedad cardiovascular es la causa principal de mortalidad a escala mundial y se asocia a 1 de cada 4 muertes en EE. UU. –lo que aproximadamente se corresponde con una muerte cada minuto o 610.000 fallecimientos al año (una tasa de mortalidad superior a la ocasionada por todas las formas de cáncer combinadas)–. La repercusión económica anual de la cardiopatía supera los 200.000 millones de dólares y más de la mitad se debe a la cardiopatía isquémica. Además, casi un tercio de estas muertes son «prematuras» y afectan a personas menores de 75 años, lo que representa una carga económica adicional debido a la pérdida de años de productividad.

INTRODUCCIÓN A LAS CARDIOPATÍAS

Aunque una amplia gama de enfermedades pueden afectar al aparato cardiovascular, las vías fisiopatológicas que conducen a la «rotura» del corazón se pueden resumir en seis mecanismos principales:

- *Fallo de la bomba.* En la situación más frecuente, el músculo cardíaco se contrae débilmente y las cavidades no se vacían bien –se registra lo que se conoce como «disfunción sistólica»–. En algunos casos el músculo no se relaja lo suficiente como para permitir el llenado ventricular y esto se traduce en una *disfunción diastólica.*
- *Obstrucción al flujo.* Las lesiones que impiden la apertura de la válvula (p. ej., estenosis calcificada de la válvula aórtica) o aumentan las presiones en las cavidades ventriculares (p. ej., hipertensión sistémica o coartación de aorta) pueden provocar un sobreesfuerzo de trabajo para el miocardio, que tendrá que bombear contra la obstrucción.
- *Regurgitación del flujo.* La patología valvular que permite un flujo retrógrado de la sangre causa un aumento del volumen de trabajo y puede superar la capacidad de bombeo de las cámaras afectadas.
- *Cortocircuitos del flujo.* Los defectos (congénitos o adquiridos) que derivan la sangre de forma inadecuada de una cavidad a otra o de un vaso a otro provocan sobrecargas de presión y volumen.
- *Trastornos de la conducción cardíaca.* Los impulsos cardíacos descoordinados o el bloqueo de las vías de conducción pueden producir arritmias que enlentecen las contracciones o impiden totalmente que el bombeo sea eficaz.
- *Rotura del corazón o de un gran vaso.* La pérdida de la continuidad circulatoria (p. ej., herida por arma de fuego que atraviesa la aorta torácica) puede dar lugar a la pérdida masiva de sangre, al shock hipotensivo y a la muerte.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca se suele denominar *insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*. Este es el criterio de valoración común de muchas formas de cardiopatía y, típicamente, es un trastorno progresivo con un pronóstico muy malo. Solo en EE. UU. afecta a más de 5 millones de personas y es responsable de más de 1 millón de ingresos hospitalarios cada año, con una carga económica que supera los 32.000 millones de dólares. Aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen a los 5 años de ser diagnosticados de ICC y una de cada nueve muertes en EE. UU. incluye la insuficiencia cardíaca entre las causas participantes.

La ICC aparece cuando el corazón no consigue generar un gasto suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos –o cuando solo consigue satisfacerlas con unas presiones de llenado superiores a las normales–; en una minoría de casos la insuficiencia cardíaca es consecuencia de un incremento importante de las demandas de los tejidos, como sucede en el hipertiroidismo, o de una capacidad reducida de transportar oxígeno, como se observa en la anemia *(insuficiencia cardíaca de alto gasto)*. A veces la aparición de la ICC es abrupta, como ocurre en un infarto de miocardio extenso o en una disfunción aguda de la válvula. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el desarrollo de la ICC es gradual e insidioso por los efectos acumulados de una sobrecarga crónica de trabajo o por la pérdida progresiva de miocardio.

La insuficiencia cardíaca puede deberse a una disfunción sistólica o diastólica. La disfunción sistólica se debe a una función contráctil inadecuada del miocardio, en general como consecuencia de una cardiopatía isquémica o de la hipertensión. La disfunción diastólica es la incapacidad del corazón de relajarse y llenarse de forma adecuada, lo que puede ser consecuencia de una hipertrofia masiva del ventrículo izquierdo, fibrosis del miocardio, depósito de amiloide o pericarditis constrictiva. Aproximadamente la mitad de los casos de ICC se deben a una disfunción diastólica y la frecuencia es mayor en los ancianos, los diabéticos y las mujeres. La insuficiencia cardíaca se puede deber también a disfunción valvular (p. ej., en relación con endocarditis) o puede producirse por un aumento rápido del volumen o la presión arterial, aunque el corazón sea normal.

Cuando el corazón que está fallando no puede bombear de forma eficiente sangre, se produce un aumento del volumen telediastólico ventricular, de las presiones telediastólicas y de las presiones venosas. Por tanto, un gasto cardíaco inadecuado –lo que se denomina *insuficiencia anterógrada*– siempre se asocia a un aumento de la congestión de la circulación venosa –es decir, una *insuficiencia retrógrada*–. Aunque la raíz del problema de la ICC típicamente es una deficiencia de la función cardíaca, al final prácticamente todos los órganos resultan afectados por una combinación, variable, de insuficiencia anterógrada y retrógrada.

El aparato cardiovascular trata de compensar la menor contractilidad miocárdica o el aumento de la carga hemodinámica mediante una serie de mecanismos homeostáticos:

- *Mecanismo de Frank-Starling.* Los volúmenes de llenado telediastólicos aumentados dilatan el corazón y determinan una mayor distensión de las miofibrillas cardíacas; estas fibras alargadas se contraen con más fuerza, aumentando así el gasto cardíaco. Si el ventrículo dilatado consigue mantener el gasto cardíaco, se dice que el paciente padece una *insuficiencia cardíaca compensada*. Sin embargo, la dilatación ventricular se consigue a expensas de aumentar la tensión de la pared e incrementar las necesidades de oxígeno de un miocardio que ya está comprometido. Con el tiempo, el músculo que está fallando no consigue propulsar suficiente sangre como para satisfacer las necesidades del cuerpo y el paciente desarrolla una *insuficiencia cardíaca descompensada*.
- *Activación de los sistemas neurohumorales:*
  - La liberación del neurotransmisor noradrenalina por el sistema nervioso autónomo aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular.
  - La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona fomenta la retención de agua y sal (incrementando así el volumen circulatorio) y aumenta el tono vascular.
  - La liberación del péptido natriurético auricular trata de contrarrestar al sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la diuresis y la relajación del músculo liso vascular.
- *Cambios estructurales del miocardio, incluido el incremento de la masa muscular.* Los miocardiocitos se adaptan al aumento del esfuerzo mediante el ensamblaje de nuevos sarcómeros, un cambio que se asocia a un aumento del tamaño del miocito (hipertrofia) (fig. 11.1).
  - En los *estados de sobrecarga de presión* (p. ej., hipertensión o estenosis valvular), se suelen añadir nuevos sarcómeros en paralelo al eje mayor de los miocitos, adyacentes a los sarcómeros ya existentes. El consiguiente incremento del diámetro de la fibra muscular provoca una *hipertrofia concéntrica* –de forma que el grosor de la pared ventricular aumenta sin hacerlo el tamaño de la cavidad–.
  - En los *estados de sobrecarga de volumen* (p. ej., insuficiencia valvular o cortocircuitos), los nuevos sarcómeros se añaden en serie con los que ya existían, de forma que aumenta la longitud de la fibra muscular. En consecuencia, el ventrículo tiende a dilatarse y el grosor de la pared podrá ser normal, mayor o menor; por tanto, la mejor medida de la hipertrofia en los corazones con sobrecarga de volumen es el peso, no el grosor de la pared.

La *hipertrofia compensadora* tiene un coste. Las necesidades de oxígeno del miocardio hipertrófico se amplifican por el aumento de la masa de células miocárdicas. Como el lecho capilar del miocardio no se expande al mismo ritmo que aumentan las necesidades miocárdicas de oxígeno, el miocardio se hace vulnerable a las lesiones isquémicas. Típicamente, la hipertrofia se asocia también a una alteración de los patrones de expresión génica, que recuerdan a los del miocardiocito fetal, como cambios en la forma predominante de la cadena pesada de la miosina. Estas alteraciones de la expresión génica pueden contribuir a cambios en la función de los miocardiocitos, que causan un incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de la contracción, factores ambos que mejoran el gasto cardíaco, pero que también pueden aumentar el consumo cardíaco de oxígeno. Dada la isquemia y el incremento crónico de la carga de trabajo, finalmente, se acaban produciendo una serie de cambios patológicos, como la apoptosis de los miocardiocitos, las alteraciones del citoesqueleto y el aumento en el depósito de matriz extracelular (MEC).

La hipertrofia compensadora cardíaca patológica se correlaciona con un incremento de la mortalidad; de hecho, la hipertrofia cardíaca es un factor de riesgo independiente de muerte súbita cardíaca. Por el contrario, la hipertrofia por sobrecarga de volumen ocasionada por un ejercicio aeró-

booksmedicos.org

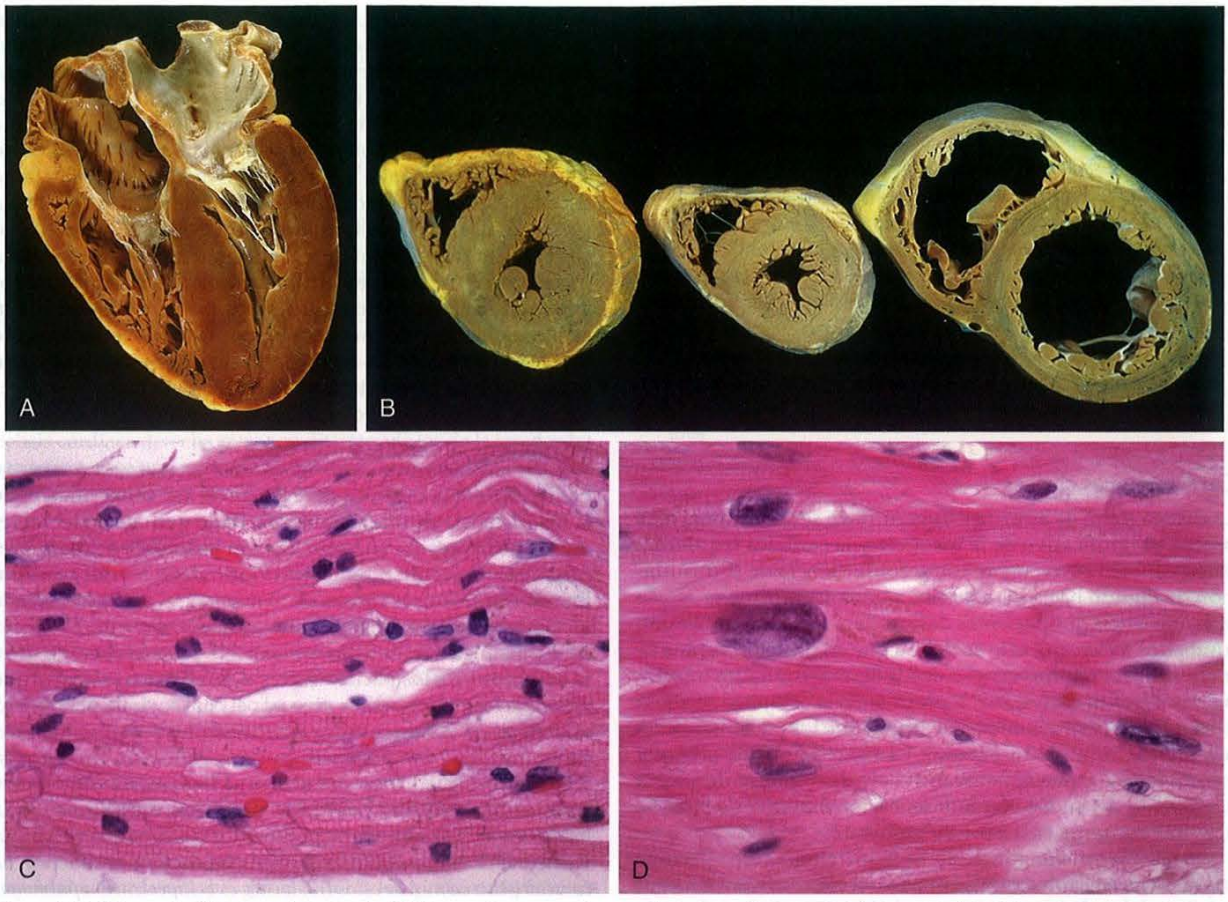


Figura 11.1 Hipertrofia del ventrículo izquierdo. (A) Hipertrofia por presión secundaria a una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo se encuentra en la parte inferior derecha de la proyección apical de cuatro cámaras del corazón. (B) Hipertrofia ventricular izquierda asociada o no a dilatación, en cortes transversales del corazón. En comparación con un corazón normal *(centro)*, los corazones con hipertrofia por presión *(izquierda y A)* tienen un aumento de masa con engrosamiento de la pared ventricular izquierda, mientras que el corazón dilatado e hipertrófico *(derecha)* tiene un aumento de masa con un espesor de la pared normal. (C) Miocardio normal. (D) Miocardio hipertrófico (las imágenes *C* y *D* corresponden a microfotografías al mismo aumento). Obsérvese el aumento tanto del tamaño de las células y de los núcleos en los miocardiocitos hipertróficos. *(A y B, reproducido con autorización a partir de Edwards WD: Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens. In Emmanouilides GC, et al, editors:* Moss and Adams heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adults, *ed 5, Philadelphia, 1995, Williams & Wilkins, p 86.)*

bico regular (hipertrofia fisiológica) suele acompañarse de un aumento de la densidad capilar, con una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y de la presión arterial. Estas adaptaciones fisiológicas reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares globales. En comparación, el ejercicio estático (p. ej., levantamiento de peso) se asocia a una hipertrofia por presión, por lo que es posible que no tenga los mismos efectos beneficiosos.

Insuficiencia cardíaca izquierda

La insuficiencia cardíaca puede afectar de forma predominante al lado derecho o izquierdo del corazón o, en ocasiones, a ambos lados. Las causas más frecuentes de la insuficiencia cardíaca izquierda son la cardiopatía isquémica (CI), la hipertensión sistémica, las enfermedades de la válvula aórtica o mitral y los trastornos primarios del miocardio (p. ej., amiloidosis). Los efectos morfológicos y clínicos de la ICC izquierda se deben a una menor perfusión sistémica y al incremento de las presiones retrógradas en el seno de la circulación pulmonar.

MORFOLOGÍA

Corazón. Los hallazgos **macroscópicos** en el corazón dependen del proceso patológico de base, ya que puede existir, por ejemplo, un infarto de miocardio o una deformidad valvular. Si se exceptúa la insuficiencia cardíaca secundaria a una estenosis de la válvula mitral o a una miocardiopatía restrictiva (descritas más adelante), el ventrículo izquierdo estará, en general, hipertrofiado y, tal vez, dilatado, en ocasiones de una forma masiva. La dilatación del ventrículo izquierdo puede producir una insuficiencia mitral con aumento del tamaño de la aurícula izquierda, que se asocia a una elevación de la incidencia de fibrilación auricular. Los cambios **microscópicos** de la insuficiencia cardíaca son inespecíficos y corresponden, fundamentalmente, a hipertrofia de los miocardiocitos con fibrosis intersticial de una intensidad de grado variable. Sobre esta base pueden aparecer otras lesiones que contribuyen al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (p. ej., infarto de miocardio reciente o antiguo).

Pulmones. En la insuficiencia cardíaca izquierda aguda el aumento de presión en las venas pulmonares se acaba transmitiendo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

forma retrógrada a los capilares y a las arterias pulmonares, lo que provoca edema y congestión, además de derrame pleural, debido al incremento de la presión hidrostática en las vénulas y la pleura visceral. Los pulmones están aumentados de peso y tienen un aspecto «pastoso» y, microscópicamente, se reconocen trasudados perivasculares e intersticiales, edema en los tabiques alveolares y **acumulación del líquido de edema en los espacios alveolares.** En la insuficiencia cardíaca crónica se produce la extravasación de una cantidad de eritrocitos variable desde los capilares con mayor permeabilidad hacia los espacios alveolares, donde son fagocitados por los macrófagos. La consiguiente degradación de los eritrocitos y la hemoglobina determinan la aparición de macrófagos alveolares cargados de hemosiderina –que se corresponden con las denominadas **células de la insuficiencia cardíaca**–, que son indicativos de episodios previos de edema pulmonar.

Características clínicas

La disnea (falta de aire) de esfuerzo suele ser el síntoma más precoz y significativo de la insuficiencia cardíaca izquierda; la tos también es frecuente como consecuencia de la trasudación de líquido hacia los espacios aéreos. Conforme progresa la insuficiencia, los pacientes desarrollan disnea cuando están tumbados *(ortopnea);* esto se debe a que en posición supina se incrementa el retorno venoso desde las extremidades inferiores y se eleva el diafragma. Típicamente, la ortopnea se alivia al sentarse o ponerse de pie, de forma que los pacientes acostumbran a dormir semisentados. La *disnea paroxística nocturna* es una forma especialmente grave de disnea, que despierta al paciente del sueño con una sensación extrema de falta de aire, que recuerda casi a un ahogamiento.

Otras manifestaciones de la insuficiencia ventricular izquierda son el aumento de tamaño del corazón (cardiomegalia), la taquicardia, el tercer tono cardíaco (S_3) y la presencia de estertores finos en las bases pulmonares, que se producen por la apertura de los alvéolos pulmonares edematosos. Conforme se va dilatando el ventrículo de forma progresiva, los músculos papilares quedan desplazados hacia fuera, lo que ocasiona insuficiencia mitral y un soplo sistólico. La dilatación crónica consiguiente de la aurícula izquierda puede provocar una *fibrilación auricular,* que se manifiesta como un latido cardíaco «irregularmente irregular». Estas contracciones auriculares caóticas no coordinadas reducen la contribución auricular al llenado ventricular, reduciendo de este modo el volumen sistólico ventricular. La fibrilación auricular también produce estasis de la sangre (sobre todo en la orejuela auricular), lo que con frecuencia determina la formación de trombos que pueden soltar émbolos y causar accidentes cerebrovasculares y manifestaciones de infarto en otros órganos.

La reducción del gasto cardíaco induce una menor perfusión renal, que, a su vez, activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, incrementando así el volumen y las presiones intravasculares (v. capítulos 4 y 10). Por desgracia, en un corazón que está fallando estos efectos compensadores exacerban el edema pulmonar. Cuando la ICC progresa, puede producirse una *uremia prerrenal,* con alteraciones en la excreción de los desechos nitrogenados e incremento de las alteraciones metabólicas. En la ICC grave, la reducción de la perfusión cerebral puede ser causa de una *encefalopatía hipóxica* marcada por irritabilidad, disminución de la capacidad cognitiva e inquietud, que puede progresar hasta el estupor y el coma.

El tratamiento de la ICC se enfoca principalmente, al menos inicialmente, en corregir la causa de base, por ejemplo una alteración valvular o una perfusión inadecuada del corazón. Dadas estas opciones, el abordaje clínico incluye la restricción de sal o el uso de fármacos que reducen la sobrecarga de volumen (p. ej., diuréticos), aumentan la contractilidad del miocardio (los denominados «inótropos positivos») o reducen la poscarga (bloqueo adrenérgico o inhibición de las enzimas conversoras de la angiotensina). Parece que los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina benefician a los pacientes no solo porque se oponen a la retención mediada por la aldosterona de sal y agua, sino también porque limitan la hipertrofia y el remodelado de los miocardiocitos por mecanismos poco claros. Aunque el tratamiento de resincronización cardíaca (marcapasos exógeno en el ventrículo derecho e izquierdo) y la modulación de la contractilidad cardíaca (estimulación exógena del músculo cardíaco) han aumentado recientemente las herramientas de los cardiólogos, la ICC sigue siendo una causa grave de morbimortalidad en las personas.

Insuficiencia cardíaca derecha

La insuficiencia cardíaca derecha suele ser consecuencia de la insuficiencia cardíaca izquierda, dado que cualquier incremento de la presión en la circulación pulmonar acaba sobrecargando de forma inevitable el lado derecho del corazón. En consecuencia, las causas de insuficiencia cardíaca derecha incluyen todas las que producen insuficiencia cardíaca izquierda. La insuficiencia derecha exclusiva es poco frecuente y afecta típicamente a los pacientes con alguno de los procesos que afectan a los pulmones, motivo por el cual se suele denominar *cor pulmonale.* Además de las enfermedades parenquimatosas pulmonares, el *cor pulmonale* puede producirse también en relación con trastornos que afectan a los vasos pulmonares, como la hipertensión pulmonar primaria (v. capítulo 13), la tromboembolia pulmonar repetida o los cuadros que producen vasoconstricción pulmonar (apnea obstructiva del sueño). *La característica común de estos trastornos es la hipertensión pulmonar* (se comenta más adelante), que ocasiona una hipertrofia y dilatación del lado derecho del corazón. En el *cor pulmonale,* la hipertrofia y la dilatación del miocardio se suelen limitar a la aurícula y el ventrículo derechos, aunque la protrusión del

MORFOLOGÍA

Hígado y sistema portal. El hígado suele estar aumentado de tamaño y peso **(hepatomegalia congestiva).** En el corte transversal se reconoce una llamativa **congestión pasiva,** que da origen al patrón llamado **hígado en nuez moscada** (v. capítulo 4); las áreas de congestión centrolobulillar están rodeadas por un parénquima más pálido, no congestivo y periférico. Cuando existe también una insuficiencia cardíaca izquierda, la hipoxia central grave da lugar a una **necrosis centrolobulillar,** además de congestión sinusoidal. En los casos de insuficiencia cardíaca derecha grave de larga evolución, las áreas centrales pueden desarrollar fibrosis y aparecer así la denominada **cirrosis cardíaca.**

La insuficiencia cardíaca derecha también puede provocar un aumento de la presión en la vena porta y sus tributarias **(hipertensión portal),** y la congestión vascular determina que el bazo aumente de tamaño y esté tenso **(esplenomegalia congestiva).** Cuando es grave, la congestión pasiva crónica y el edema asociado de la pared intestinal pueden interferir en la absorción de nutrientes y fármacos.

Espacios pleural, pericárdico y peritoneal. La congestión venosa sistémica secundaria a una insuficiencia cardíaca derecha puede ocasionar **trasudados (derrames)** en los espacios pericárdico y pleural, pero, en general, no provoca edema en el parénquima pulmonar. Los derrames pleurales son más graves cuando la combinación de insuficiencia cardíaca derecha e izquierda aumenta

booksmedicos.org

la presión pulmonar y venosa sistémica. La combinación de congestión hepática (asociada o no a una reducción de la síntesis de albúmina) e hipertensión portal puede producir trasudados peritoneales **(ascitis).** Si no se complican, los derrames asociados a la ICC derecha serán trasudados con un bajo contenido proteico y ausencia de células inflamatorias.

Tejidos subcutáneos. El edema de las regiones declive del cuerpo, sobre todo los pies y la parte inferior de las piernas, es una característica de la ICC derecha. En los pacientes postrados en cama crónicamente, el edema puede localizarse principalmente en la región presacra.

tabique ventricular hacia la izquierda puede reducir el gasto cardíaco por obstruir el tracto de salida.

Los principales efectos morfológicos y clínicos de la insuficiencia cardíaca derecha pura son distintos de los de la izquierda, porque aparece una marcada congestión de los sistemas venosos porta y sistémico con una congestión pulmonar mínima.

Características clínicas

A diferencia de lo que sucede en la insuficiencia cardíaca izquierda, la derecha no suele asociarse a síntomas respiratorios. Las manifestaciones clínicas guardan relación, más bien, con la congestión venosa portal y sistémica y entre ellas se encuentran la hipertrofia hepática y esplénica, el edema periférico, el derrame pleural y la ascitis. La congestión venosa y la hipoxia renal y cerebral secundaria a la insuficiencia cardíaca derecha pueden ocasionar deficiencias comparables a las producidas por la hipoperfusión de la insuficiencia cardíaca izquierda.

Es importante recordar que la descompensación cardíaca suele caracterizarse por la aparición de una ICC biventricular, que cursa con rasgos de insuficiencia cardíaca derecha e izquierda. Conforme progresa la ICC, los pacientes pueden desarrollar cianosis y acidosis francas, como consecuencia de la reducción de la perfusión tisular asociada a la disminución del gasto cardíaco y al aumento de la congestión.

RESUMEN

INSUFICIENCIA CARDÍACA

- La ICC aparece cuando el corazón no consigue mantener una perfusión adecuada para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos periféricos; la existencia de un gasto cardíaco inadecuado se suele acompañar congestión de la circulación venosa.
- La insuficiencia cardíaca izquierda suele ser secundaria a una cardiopatía isquémica, una hipertensión sistémica, una valvulopatía aórtica o mitral, o un trastorno primario del miocardio; los síntomas aparecen, fundamentalmente, como consecuencia de una congestión pulmonar con edema, aunque la hipoperfusión sistémica puede provocar disfunción renal y cerebral.
- La insuficiencia cardíaca derecha se relaciona principalmente con la izquierda y, con menos frecuencia, aparece como consecuencia de algunos trastornos pulmonares primarios; los signos y síntomas guardan relación, sobre todo, con el edema periférico y la congestión visceral.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Las cardiopatías congénitas son alteraciones del corazón o de los grandes vasos, que aparecen en el momento del nacimiento. Representan el 20-30% de todas las malformaciones congénitas y entre ellas se encuentra un amplio espectro de malformaciones, que oscilan desde anomalías graves incompatibles con la supervivencia intrauterina o perinatal, a lesiones que ocasionan pocos o ningún síntoma, algunos de los cuales pueden pasar desapercibidos durante toda la vida. Las malformaciones cardíacas congénitas afectan a casi un 1% de los recién nacidos (unos 40.000 lactantes al año en EE. UU.). La incidencia es más alta en los lactantes prematuros y en mortinatos, y aproximadamente un 25% de estos sufren alguna malformación cardíaca importante. Los defectos que permiten la supervivencia suelen afectar a cavidades o regiones aisladas del corazón. Doce entidades representan el 85% de los casos de cardiopatías congénitas; sus frecuencias se recogen en la tabla 11.1.

Tabla 11.1 Frecuencia de las malformaciones cardíacas congénitas*

Malformación	Incidencia por millón de nacidos vivos	%
Comunicación interventricular	4.482	42
Comunicación interauricular	1.043	10
Estenosis pulmonar	836	8
Conducto arterioso persistente	781	7
Tetralogía de Fallot	577	5
Coartación de aorta	492	5
Comunicación auriculoventricular	396	4
Estenosis aórtica	388	4
Transposición de las grandes arterias	388	4
Tronco arterioso	136	1
Conexión venosa pulmonar anómala total	120	1
Atresia tricuspídea	118	1
TOTAL	9.757	

*Resumen de 44 estudios publicados. Los porcentajes no suman 100% por el redondeo.
Datos tomados de Hoffman JI, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease, *J Am Coll Cardiol* 39:1890, 2002.

Gracias a los avances quirúrgicos, el número de pacientes con cardiopatías congénitas que consiguen sobrevivir está aumentando con rapidez y en la actualidad se estima que, solo en EE. UU., representan más de 2 millones de personas. Aunque la cirugía puede corregir las alteraciones hemodinámicas, es posible que el corazón reparado no sea totalmente normal, dado que la hipertrofia del miocardio y el remodelado del corazón secundario a la malformación congénita pueden ser irreversibles; además, prácticamente todas las cirugías cardíacas determinan cierto grado de cicatrización del miocardio. De forma secundaria, estos cambios pueden producir arritmias y disfunción miocárdica, que, en ocasiones, aparecen muchos años después de la corrección quirúrgica.

Patogenia

Normalmente, la cardiopatía congénita se produce como consecuencia de un error en la embriogenia durante las semanas 3-8 de la gestación, durante las cuales se desarrollan las principales estructuras cardiovasculares. Se desconoce la causa casi en el 90% de los casos. Dentro de los factores etiológicos aceptados, los mejor caracterizados son las exposiciones ambientales, como las infecciones congénitas por rubéola, los teratógenos y la diabetes materna, y los factores genéticos. Estos últimos incluyen locus genéticos específicos implicados en las formas familiares de cardiopatía congénita y algunas alteraciones cromosómicas (p. ej., trisomías 13, 15, 18 y 21 y síndrome de Turner).

En la morfogenia cardíaca intervienen múltiples genes que colaboran para desencadenar una serie compleja de aconteci-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mientos sometidos a una estrecha regulación. Entre los pasos clave se encuentran el compromiso de las células progenitoras de la estirpe miocárdica, la formación y el plegamiento del tubo cardíaco, la segmentación y el crecimiento de las cavidades cardíacas, la formación de las válvulas cardíacas, y la conexión entre los grandes vasos y el corazón. Conseguir una adecuada orquestación de estas notables transformaciones depende de redes de factores de transcripción y de varias vías y moléculas transmisoras de señales, entre las que destacan Wnt, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proteína morfógena ósea (BMP), el factor de crecimiento transformador β (TGF-β), el factor de crecimiento de fibroblastos y la vía Notch. En la morfogenia cardíaca también resulta esencial la fuerza mecánica generada por el flujo pulsátil de la sangre, que es percibido por las células del corazón y los vasos en desarrollo.

Dado que la formación de un corazón normal implica muchos pasos, las perturbaciones más sutiles pueden condicionar de forma negativa el resultado. La mayoría de los defectos genéticos conocidos son mutaciones autosómicas dominantes que provocan una pérdida (o en ocasiones ganancia) de la función de un factor determinado. Varias de estas mutaciones afectan a los factores de transcripción. Por ejemplo, las comunicaciones interauriculares (CIA) e interventriculares (CIV) y/o los defectos de conducción se pueden deber a mutaciones en los factores de transcripción, como las de *TBX5* en el síndrome de Holt-Oram. Otros trastornos (p. ej., síndrome de Noonan) se asocian a mutaciones de las cascadas de transmisión de señales intracelulares, lo que produce su activación constitutiva. Cada vez se reconoce más que los micro-ARN, además de los cambios epigenéticos (p. ej., metilación del ADN), son importantes factores contribuyentes. Es probable que, en momentos críticos durante las primeras fases del embarazo, los factores de estrés ambiental, incluso los que son temporales, produzcan cambios sutiles en la actividad de los factores de transcripción que puedan remedar los defectos causados por las mutaciones hereditarias.

Características clínicas

Las diversas alteraciones estructurales de la cardiopatía congénita se pueden clasificar dentro de tres grandes grupos en función de sus consecuencias clínicas y hemodinámicas: 1) malformaciones que provocan un cortocircuito izquierda-derecha; 2) malformaciones que provocan un cortocircuito derecha-izquierda (cardiopatías congénitas cianógenas), y 3) malformaciones que ocasionan una obstrucción.

Un *cortocircuito* es una comunicación anómala entre cavidades o vasos. Según las relaciones de presión, los cortocircuitos permiten que la sangre fluya del lado izquierdo del corazón al derecho (o viceversa).

- En los *cortocircuitos derecha-izquierda* aparece una coloración azul oscura de la piel (cianosis) debido a que se evita la circulación pulmonar y la sangre poco oxigenada recogida del sistema venoso pasa a la circulación arterial sistémica.
- Por el contrario, en los *cortocircuitos izquierda-derecha* se produce un aumento del flujo sanguíneo en la circulación pulmonar y no existe asociación (al menos inicialmente) con cianosis. Sin embargo, en estos cuadros, la circulación pulmonar de baja presión y resistencia se expone a un aumento de presión y volumen, lo que puede ocasionar cambios adaptativos, con un incremento de la resistencia vascular pulmonar para proteger el lecho pulmonar, con la consiguiente hipertrofia ventricular y –finalmente– insuficiencia cardíaca derechas. Con el tiempo, el aumento de la resistencia pulmonar acaba por invertir la derivación (derecha-izquierda) y aparece cianosis de forma tardía.
- Algunas anomalías congénitas producen una *obstrucción al flujo vascular* –porque provocan la estenosis de las cavidades, de las válvulas o de los vasos principales–. Cuando la obstrucción es completa, se habla de *atresia*. En algunos trastornos (p. ej., tetralogía de Fallot), una obstrucción (estenosis pulmonar) también se asocia a una derivación (derecha-izquierda a través de una CIV).

Las alteraciones hemodinámicas en las malformaciones cardíacas congénitas suelen ocasionar una dilatación de la cavidad o hipertrofia de la pared. Sin embargo, algunas causan una reducción de la masa muscular o del tamaño de la cavidad, cuadro conocido como *hipoplasia* cuando aparece antes del parto y como *atrofia* si se desarrolla tras el nacimiento.

Malformaciones asociadas a cortocircuitos izquierda-derecha

Los trastornos asociados a cortocircuitos izquierda-derecha son el tipo más frecuente de malformaciones cardíacas congénitas. Entre ellos se encuentran las **comunicaciones interauriculares (CIA),** las **comunicaciones interventriculares (CIV)** y el **conducto arterioso persistente (CAP)** (fig. 11.2). En la CIA solo aumenta el volumen del flujo en el ventrículo derecho y en el tracto de salida pulmonar, mientras que en la CIV y en el CAP se incrementan tanto el flujo como la presión pulmonar. Las manifestaciones de estos cortocircuitos es variable, desde ausencia de síntomas a una insuficiencia cardíaca fulminante.

La cianosis no es una característica precoz en estos cuadros.
La cianosis no es una característica precoz de estos procesos.

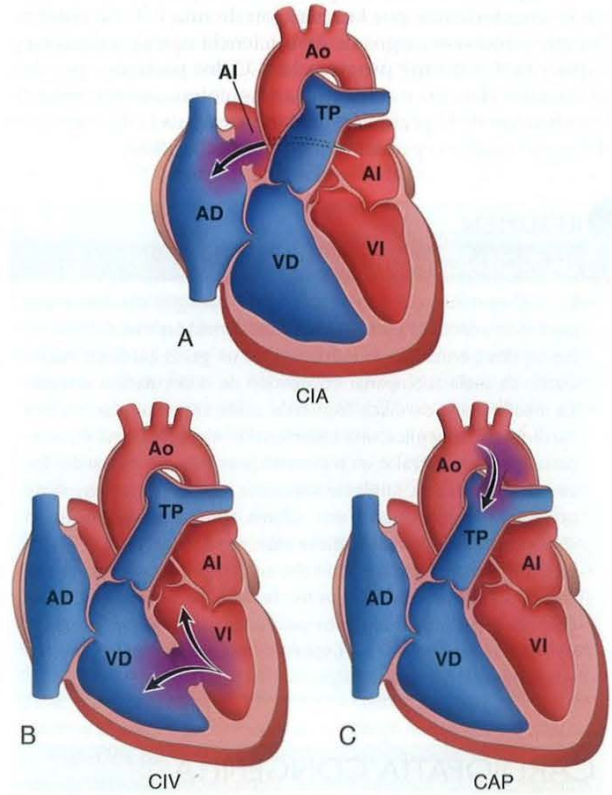


Figura 11.2 Causas congénitas frecuentes de las comunicaciones izquierda-derecha (las *flechas* indican la dirección del flujo de la sangre). (A) Comunicación interauricular (CIA). (B) Comunicación interventricular (CIV). (C) Conducto arterioso persistente (CAP). *AD*, aurícula derecha; *AI*, aurícula izquierda; *Ao*, aorta; *TP*, tronco de la arteria pulmonar; *VD*, ventrículo derecho; *VI*, ventrículo izquierdo.

booksmedicos.org

Sin embargo, como se comentó anteriormente, un cortocircuito izquierda-derecha prolongado puede acabar ocasionando una hipertensión pulmonar con paso de derecha-izquierda de sangre no oxigenada a la circulación sistémica, situación en la que aparecería cianosis *(síndrome de Eisenmenger)*. Cuando se desarrolla una hipertensión pulmonar importante, los defectos estructurales de la cardiopatía congénita se consideran irreversibles. Por eso está justificada una intervención precoz, en la mayoría de los casos quirúrgica.

Comunicaciones interauriculares y agujero oval persistente

Durante el desarrollo cardíaco normal se mantiene una comunicación entre las aurículas derecha e izquierda mediante una serie de fenestraciones (*ostium primum* y *ostium secundum*), que acaban causando al *agujero oval*. Esta disposición hace posible que la sangre oxigenada de la circulación materna pase de la aurícula derecha a la izquierda, lo que permite mantener el desarrollo fetal. En las fases tardías del desarrollo intrauterino, se produce el crecimiento de unos colgajos de tejido (*septum primum* y *septum secundum*) para ocluir el agujero oval y, en el 80% de los casos, el incremento de las presiones en el lado izquierdo del corazón en el momento del parto induce la fusión permanente de estos septos contra el agujero oval. En el 20% de los casos se produce un *agujero oval persistente;* aunque el colgajo tiene un tamaño adecuado para tapar el agujero, la falta de fusión del tabique puede permitir un flujo derecha-izquierda temporal, como sucede con la *maniobra de Valsalva* al estornudar o hacer fuerza para la defecación. Aunque esto suele tener poca importancia, en ocasiones se manifiesta como una *embolia paradójica,* que se define como la entrada de un émbolo venoso (p. ej., procedente de las venas profundas de las piernas) a la circulación sistémica a través de una comunicación interauricular.

A diferencia de lo que sucede en los pacientes con un agujero oval persistente, en la CIA existe una apertura anómala fija en el tabique interauricular que permite que el flujo de sangre entre las cavidades auriculares no esté limitado. La mayor parte (90%) de las CIA se corresponden con defectos de tipo «*ostium secundum*», dado que el crecimiento del *septum secundum* resulta insuficiente para ocluir el segundo agujero.

MORFOLOGÍA

Las **CIA de tipo *ostium secundum*** (90% de las CIA) son defectos de pared lisa que se localizan cerca del agujero oval, que, en general, no se asocian a otras malformaciones cardíacas. Las lesiones con repercusión hemodinámica están relacionadas con la dilatación de la aurícula y del ventrículo derechos, con hipertrofia ventricular derecha y con dilatación de la arteria pulmonar, como reflejo de los efectos de una sobrecarga de volumen crónica.

La **CIA de tipo *ostium primum*** (que representa el 5% de estas malformaciones) se localiza en la parte más baja del tabique interauricular y se puede asociar a alteraciones en las válvulas mitral y tricúspide, lo que refleja la estrecha asociación entre el desarrollo del *septum primum* y los cojinetes endocárdicos. En los casos más graves, es posible que existan defectos adicionales, como CIV y un **canal auriculoventricular común.**

La **CIA de tipo seno venoso** (que supone otro 5% de los casos) se localiza en la parte superior del tabique interauricular y, con frecuencia, se asocia a un drenaje anómalo de las venas pulmonares en la aurícula derecha o en la vena cava superior.

Características clínicas

Normalmente, las CIA son asintomáticas hasta la edad adulta. Aunque las CIV son las más frecuentes, muchas se cierran de forma espontánea. En consecuencia, las CIA –que tienen muchas menos probabilidades de cerrarse espontáneamente– son las malformaciones que con más frecuencia se diagnostican por vez primera en adultos. Inicialmente, las CIA producen un cortocircuito izquierda-derecha, como consecuencia de las menores presiones en la circulación pulmonar y en el lado derecho del corazón. En general, se trata de malformaciones bien toleradas, sobre todo cuando miden menos de 1 cm; incluso las lesiones de mayor tamaño no suelen ocasionar síntomas durante la infancia. Sin embargo, con el tiempo las sobrecargas crónicas de volumen y presión pueden provocar hipertensión pulmonar. Por eso se debe realizar un cierre quirúrgico o intravascular de las CIA para evitar el desarrollo de una insuficiencia cardíaca, embolias paradójicas o enfermedad vascular pulmonar irreversible. La mortalidad es baja, y la supervivencia postoperatoria, comparable a la de la población no afectada.

Comunicaciones interventriculares

Los defectos del tabique interventricular provocan el cortocircuito izquierda-derecha y representan la malformación cardíaca congénita más frecuente en el momento del nacimiento (fig. 11.3; v. tabla 11.1). El tabique ventricular se forma normalmente por una cresta muscular que crece hacia arriba desde la punta del ventrículo para fusionarse con una porción membranosa más delgada que crece hacia abajo desde los cojinetes endocárdicos. La región basal (membranosa) es la última parte del tabique que se desarrolla y en ella se localizan aproximadamente el 90% de las CIV. La mayor parte de las CIV se cierran espontáneamente durante la infancia, pero solo el 20-30% de las CIV aparecen de forma aislada, el resto se asocian a otras malformaciones cardíacas.

MORFOLOGÍA

El tamaño y la localización de las CIV son variables (v. fig. 11.3) y van desde defectos diminutos en la parte membranosa del tabique a defectos amplios, que afectan prácticamente a toda la pared interventricular. En las malformaciones que determinan un cortocircuito izquierda-derecha importante, se produce una hipertrofia del ventrículo derecho, a menudo asociada a dilatación del mismo. El diámetro de la arteria pulmonar está aumentado, por aumento del gasto cardíaco del ventrículo derecho y de las presiones del lado derecho. Son frecuentes los cambios vasculares típicos de la hipertensión pulmonar (v. capítulo 13).

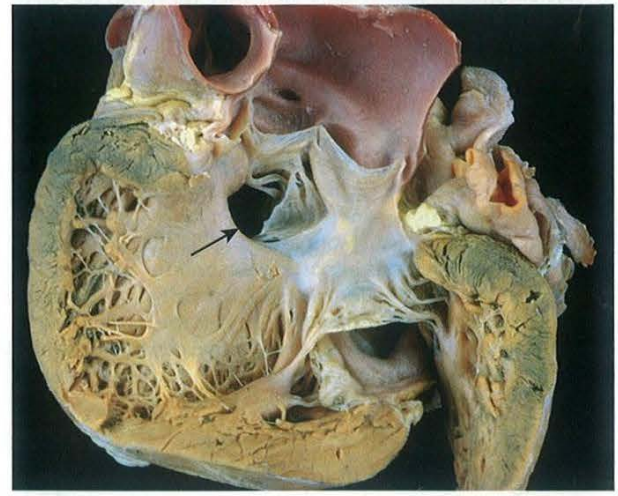


Figura 11.3 Comunicación interventricular de tipo membranoso *(flecha). (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Características clínicas

Las CIV pequeñas pueden ser asintomáticas, la mitad de las que afectan a la porción muscular del tabique se cierran de forma espontánea durante la lactancia o la infancia. Sin embargo, los defectos de mayor tamaño provocan un cortocircuito izquierda-derecha crónico, que con frecuencia se complica con hipertensión pulmonar e ICC. La hipertensión pulmonar progresiva, con la consiguiente inversión del cortocircuito y cianosis, son más precoces y frecuentes en la CIV que en la CIA. Por eso, en estas lesiones está indicada la corrección quirúrgica precoz. Los defectos de mediano o pequeño tamaño que producen lesiones por el impacto del chorro en el ventrículo derecho causan lesiones endoteliales y aumentan el riesgo de endocarditis infecciosa.

Conducto arterioso persistente

El *conducto arterioso* se origina en la arteria pulmonar izquierda y se une a la aorta distal en el origen de la arteria subclavia izquierda. Durante la vida intrauterina, permite el flujo de sangre desde la arteria pulmonar a la aorta, lo que evita el paso por los pulmones que no reciben oxígeno. Tras 1-2 días del nacimiento, en los lactantes a término sanos se produce una constricción y cierre del conducto; estos cambios tienen lugar en respuesta a un aumento de la oxigenación arterial, a una reducción de la resistencia vascular pulmonar y a una disminución de las concentraciones locales de prostaglandina E_2. La obliteración completa ocurre durante los primeros meses de la vida extrauterina y deja solo un resto de tejido fibroso residual que se denomina *ligamento arterioso*. El cierre del conducto se puede retrasar (o incluso faltar por completo) en los lactantes con hipoxia (por dificultad respiratoria o cardiopatía). El CAP representa el 7% de todas las cardiopatías congénitas (v. tabla 11.1 y fig. 11.2) y la inmensa mayoría de ellas son defectos aislados (90%).

Características clínicas

El CAP es un cortocircuito izquierda-derecha de alta presión que da lugar a soplos ásperos «en maquinaria». Los CAP pequeños no suelen producir síntomas, aunque los defectos de mayor tamaño pueden acabar provocando un síndrome de Eisenmenger con cianosis e insuficiencia cardíaca congestiva. Este cortocircuito de alta presión predispone también a los pacientes al desarrollo de una endocarditis infecciosa. Aunque, los CAP aislados se deberían cerrar lo antes posible, conservar la permeabilidad del conducto (mediante la administración de prostaglandina E) puede salvar la vida en algunos casos en los que el CAP es la única forma de garantizar el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico (p. ej., en los casos de lactantes con atresia aórtica o pulmonar).

Malformaciones asociadas a cortocircuitos derecha-izquierda

Las malformaciones cardíacas asociadas a un cortocircuito derecha-izquierda se caracterizan por una cianosis precoz. Esta aparece porque la sangre poco oxigenada del lado derecho del corazón fluye directamente a la circulación arterial. Dos de los trastornos más importantes asociados a una cardiopatía congénita cianógena son la tetralogía de Fallot y la transposición de las grandes arterias (fig. 11.4). Entre las consecuencias clínicas de una cianosis sistémica grave están acropaquias en las puntas de los dedos de manos y pies (osteoartropatía hipertrófica), policitemia y embolias paradójicas.

Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot es la causa más frecuente de cardiopatía congénita cianógena. Representa aproximadamente el 5% de todas las malformaciones cardíacas congénitas (v. tabla 11.1). Las cuatro características fundamentales son (v. fig. 11.4A):

- CIV.
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (estenosis subpulmonar).
- Aorta que «acabalga» la CIV.
- Hipertrofia ventricular derecha.

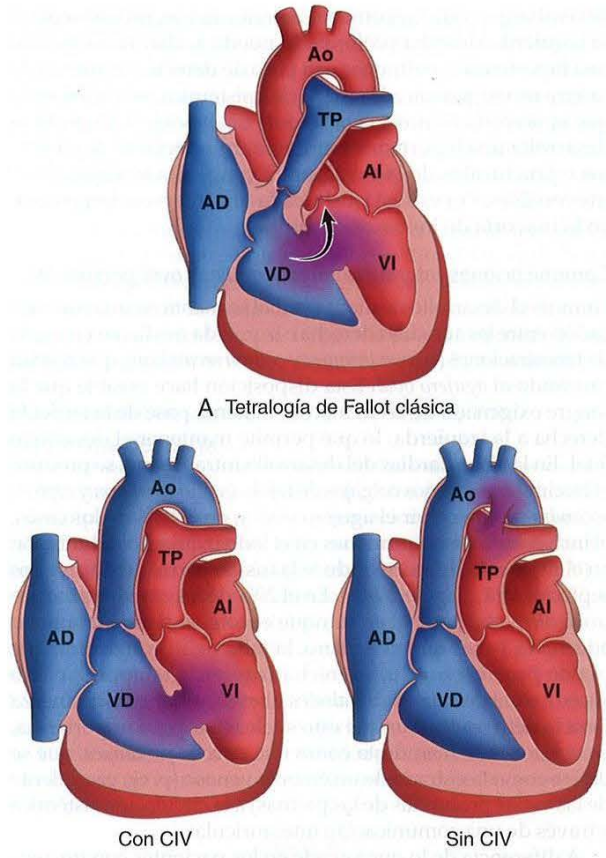


Figura 11.4 Cortocircuitos derecha-izquierda frecuentes (cardiopatías congénitas cianógenas). (A) Tetralogía de Fallot (la *flecha* indica la dirección del flujo de la sangre). (B) Transposición de las grandes arterias asociada o no a comunicación interventricular (CIV). *AD*, aurícula derecha; *AI*, aurícula izquierda; *Ao*, aorta; *TP*, tronco de la arteria pulmonar; *VD*, ventrículo derecho; *VI*, ventrículo izquierdo.

Todas estas características propias de la tetralogía de Fallot se deben a un desplazamiento anterosuperior del tabique infundibular, que determina una tabicación anómala entre el tronco de la arteria pulmonar y la raíz de la aorta.

MORFOLOGÍA

El corazón está aumentado de tamaño y tiene «forma de bota» como consecuencia de la **hipertrofia ventricular derecha;** la aorta proximal aparece dilatada y el tronco de la arteria pulmonar muestra hipoplasia. Las cavidades cardíacas izquierdas tienen un tamaño normal, mientras que la pared del ventrículo derecho muestra una importante hipertrofia, que incluso llega a superar el grosor del ventrículo izquierdo. La **CIV** suele ser grande y se localiza cerca de la porción membranosa del tabique interven-

booksmedicos.org

tricular; la válvula aórtica se encuentra situada justo por encima de la CIV **(aorta acabalgada)** y representa el principal lugar por donde fluye la sangre de los dos ventrículos. La obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho se suele deber a una estenosis del infundíbulo **(estenosis subpulmonar),** aunque también es posible que sea secundaria a una estenosis de la válvula pulmonar o a una atresia completa valvular y de las arterias pulmonares proximales. En estos casos, un CAP o una dilatación de las arterias bronquiales es la única forma de que la sangre llegue a los pulmones.

Características clínicas

Entre las consecuencias hemodinámicas de la tetralogía de Fallot se encuentran un cortocircuito derecha-izquierda, la reducción del flujo sanguíneo pulmonar y el aumento del volumen aórtico. La gravedad clínica depende fundamentalmente del grado de obstrucción al flujo de salida pulmonar; incluso sin tratamiento, algunos pacientes sobreviven hasta la edad adulta. Por eso, cuando la obstrucción pulmonar es leve, el proceso recuerda a una CIV aislada, porque las presiones altas en el lado izquierdo solo producen un cortocircuito izquierda-derecha sin cianosis. Con más frecuencia, la estenosis pulmonar más grave determina una cianosis precoz. Además, conforme el niño crece y el corazón aumenta de tamaño, el orificio pulmonar no se expande en proporción, lo que ocasiona un agravamiento progresivo de la estenosis. Fortuitamente, la estenosis del flujo pulmonar protege la vasculatura pulmonar de las sobrecargas de presión y volumen, lo que evita el desarrollo de hipertensión pulmonar y, en ese caso, la insuficiencia ventricular derecha es infrecuente. Sin embargo, los pacientes desarrollan las secuelas típicas de una cardiopatía cianógena, como osteoartropatía hipertrófica y policitemia (por la hipoxia) con la consiguiente hiperviscosidad; el cortocircuito derecha-izquierda aumenta el riesgo de endocarditis infecciosa y embolización sistémica. Es posible realizar una reparación quirúrgica completa de la tetralogía de Fallot clásica, pero es más complicada cuando existe una atresia pulmonar.

Transposición de las grandes arterias

La transposición de las grandes arterias es una conexión discordante entre los ventrículos y los vasos que constituyen su tracto de salida. El defecto embriológico es una formación anómala de los tabiques del tronco y aortopulmonares, lo que da lugar a que la aorta se origine en el ventrículo derecho, y la arteria pulmonar, en el izquierdo (v. fig. 11.4B). Sin embargo, las conexiones auriculoventriculares son normales (concordantes), en el sentido de que la aurícula derecha se une al ventrículo derecho y la aurícula izquierda se vacía en el izquierdo.

La consecuencia funcional es la separación de las circulaciones sistémica y pulmonar, situación incompatible con la vida posnatal, salvo que exista algún tipo de cortocircuito (como una CIV) que la llegada de sangre oxigenada a la aorta. De hecho, en un tercio de los casos se produce una CIV (v. fig. 11.4B). Se produce una marcada hipertrofia del ventrículo derecho, dado que esta cavidad funciona como ventrículo sistémico, mientras que el izquierdo es hipoplásico, porque solo bombea hacia la circulación pulmonar de baja resistencia. Algunos recién nacidos con una transposición de las grandes arterias presentan un agujero oval permeable o un CAP, los cuales permiten la llegada de sangre oxigenada a la aorta, si bien tienden a cerrarse; es habitual que estos lactantes deban ser intervenidos quirúrgicamente de forma urgente durante los primeros días de vida.

Características clínicas

La manifestación predominante es la cianosis y el pronóstico depende de la intensidad del cortocircuito, del grado de hipoxia tisular y de la capacidad del ventrículo derecho de mantener las presiones sistémicas. Sin cirugía (aunque el cortocircuito sea estable), la mayor parte de los pacientes con transposición de las grandes arterias no corregida fallecen a los pocos meses de nacer. Sin embargo, las actuales técnicas quirúrgicas mejoradas permiten una reparación definitiva y es frecuente la supervivencia hasta la edad adulta.

Malformaciones asociadas a lesiones obstructivas

La obstrucción congénita al flujo de sangre puede producirse a la altura de las válvulas cardíacas o, de forma más distal, en un vaso principal. La obstrucción puede ser proximal también a la válvula, como se describe en la estenosis subpulmonar de la tetralogía de Fallot. Algunos ejemplos relativamente frecuentes de obstrucción congénita son la estenosis de la válvula pulmonar, la estenosis o atresia de la válvula aórtica y la coartación de aorta.

Coartación de aorta

La coartación (estenosis o constricción) de aorta es una forma frecuente de cardiopatía congénita obstructiva (v. tabla 11.1). Los hombres se afectan dos veces más que las mujeres, aunque en las que presentan síndrome de Turner es más frecuente que se produzca una coartación. Se describen dos formas clásicas (fig. 11.5):

- Una forma preductal del «lactante», caracterizada por hipoplasia del cayado de la aorta proximal al CAP.
- Una forma posductal «adulta» caracterizada por un plegamiento a modo de cresta bien definido de la aorta, adyacente al ligamento arterioso.

La coartación puede aparecer como una malformación solitaria, pero en más de la mitad de los casos se asocia a una válvula aórtica bicúspide. Asimismo, es posible que aparezca una estenosis de la válvula aórtica, una CIA, una CIV o insuficiencia mitral.

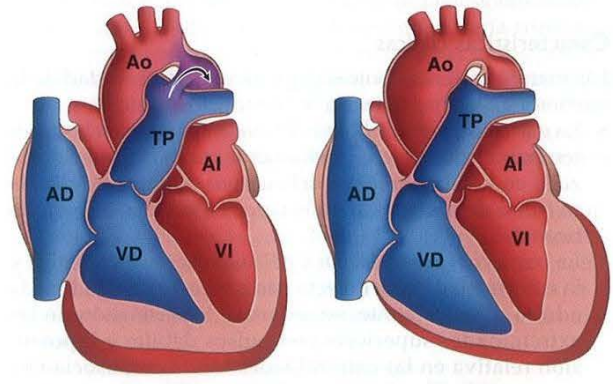


Figura 11.5 Coartación de aorta asociada o no a conducto arterioso persistente (CAP) (las denominadas formas preductal o «del lactante» y posductal o «adulta», respectivamente); la *flecha* indica la dirección del flujo de la sangre. *AD*, aurícula derecha; *AI*, aurícula izquierda; *Ao*, aorta; *TP*, tronco de la arteria pulmonar; *VD*, ventrículo derecho; *VI*, ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

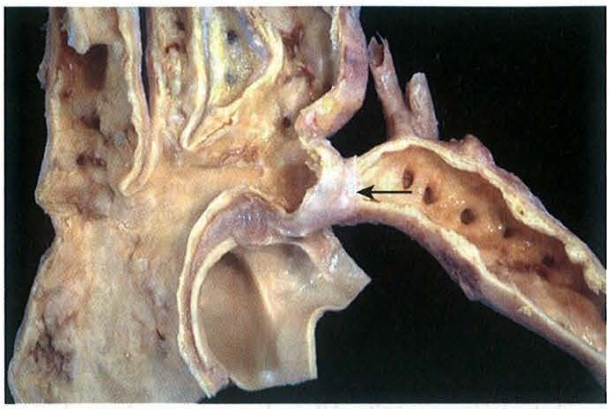


Figura 11.6 Coartación de aorta de tipo posductal. La coartación es un estrechamiento segmentario de la aorta *(flecha)*. Estas lesiones se suelen manifestar en fases más avanzadas de la vida que las formas preductales de coartación. La aorta ascendente dilatada y las ramas de los vasos principales se encuentran situadas a la izquierda de la coartación. Las extremidades inferiores son perfundidas, principalmente, a través de unos conductos colaterales dilatados y tortuosos. *(Por cortesía de Sid Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

MORFOLOGÍA

La **coartación preductal** se caracteriza por una estenosis circunferencial del segmento aórtico localizado entre la arteria subclavia izquierda y el conducto arterioso; típicamente, el conducto es persistente y es la principal fuente de aporte de sangre (no oxigenada) a la aorta distal. El tronco pulmonar está dilatado para recibir el aumento del flujo; dado que el lado derecho del corazón es responsable de la perfusión de la parte del cuerpo distal al segmento estenosado («coartado»), el ventrículo derecho suele estar hipertrófico.

En la variante más frecuente de **coartación «adulta» posductal,** la aorta queda estrechada de forma abrupta por un reborde de tejido adyacente al ligamento arterioso no persistente (fig. 11.6). El segmento estenosado está constituido por músculo liso y fibras elásticas derivadas de la capa media de la aorta. Proximal a la coartación, el cayado de la aorta y sus ramas aparecen dilatados, y el ventrículo izquierdo, hipertrófico.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad de la estenosis y de la persistencia del conducto arterioso.

- La *coartación preductal con CAP* suele aparecer en las fases tempranas de la vida, clásicamente como cianosis localizada en la mitad inferior del cuerpo; sin intervención, la mayoría de los lactantes afectados fallecen en el período neonatal.
- La *coartación posductal sin CAP* suele ser asintomática y la enfermedad no se detecta hasta bien avanzada la vida adulta. Clásicamente, se observan hipertensión de las extremidades superiores con pulsos débiles e hipotensión relativa en las extremidades inferiores, asociada a síntomas de claudicación y frialdad. Con frecuencia se desarrolla una circulación colateral exuberante «alrededor» de la coartación, a través de unas arterias intercostales y mamarias internas muy aumentadas de calibre; la expansión del flujo a través de estos vasos puede hacer que las costillas presenten unas «escotaduras» visibles en la radiografía.

En la mayor parte de los casos, la coartación significativa se asocia a soplos sistólicos y, en ocasiones, a un frémito palpable. Se consiguen excelentes resultados mediante la dilatación con balón y colocación de endoprótesis o resección quirúrgica con anastomosis terminoterminal (o la sustitución del segmento de la aorta afectado por un injerto protésico).

RESUMEN

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

- Las cardiopatías congénitas son defectos de las cavidades cardíacas o de los grandes vasos; estas alteraciones determinan un cortocircuito de la sangre entre la circulación derecha e izquierda o producen obstrucción al flujo de salida. Las lesiones pueden ser relativamente asintomáticas o rápidamente mortales. Pueden contribuir causas medioambientales (tóxicas o infecciosas) y genéticas.
- Las malformaciones asociadas a un cortocircuito izquierda-derecha son las más frecuentes e incluyen CIA, CIV y CAP. Este cortocircuito provoca una sobrecarga de volumen en el lado derecho, que acaba produciendo hipertensión pulmonar y una inversión del cortocircuito, que pasa a ser derecha-izquierda, cianosis *(síndrome de Eisenmenger)*.
- Las malformaciones asociadas a los cortocircuitos derecha-izquierda son la tetralogía de Fallot y la transposición de las grandes arterias. Estas lesiones provocan cianosis de aparición precoz y se asocian a policitemia, osteoartropatía hipertrófica y embolias paradójicas.
- Entre las lesiones obstructivas se encuentran las distintas formas de coartación de aorta; la gravedad clínica de las mismas depende del grado de estenosis y de la persistencia del conducto arterioso.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Cardiopatía isquémica (CI) es un término amplio, en el que se engloban varios síndromes estrechamente relacionados debidos a la isquemia miocárdica, que es el desequilibrio entre la irrigación de sangre cardíaca (perfusión) y las necesidades de oxígeno y nutrientes del miocardio. Dado que los miocardiocitos generan energía de forma casi exclusiva mediante fosforilación oxidativa mitocondrial, la función cardíaca depende estrictamente de la existencia de un flujo continuo de sangre oxigenada a través de las arterias coronarias. A pesar de los grandes avances en el tratamiento durante los últimos 25 años, las distintas formas de CI siguen siendo la principal causa de mortalidad en EE. UU. y otros países desarrollados y ocasionan 7,5 millones de muertes anuales en todo el mundo.

En más del 90% de los casos, la CI es consecuencia de una reducción del flujo coronario de sangre secundario a una ateroesclerosis obstructiva (v. capítulo 10). Por eso, salvo que se especifique lo contrario, el término CI se considera sinónimo de enfermedad arterial coronaria (EAC). En la mayor parte de los casos, los diferentes síndromes de CI son consecuencia de una ateroesclerosis coronaria que se va progresando de forma gradual durante décadas (incluso desde la infancia o adolescencia). En el resto de los casos, la isquemia cardíaca puede ser el resultado de un *incremento de la demanda* (p. ej., aumento de la frecuencia cardíaca o hipertensión), de una *reducción del volumen de sangre* (p. ej., hipotensión o shock), de una *reducción de la oxigenación* (p. ej., neumonía o ICC) o de una *reducción de la capacidad de transportar oxígeno de la sangre* (p. ej., secundaria a anemia o intoxicación por monóxido de carbono).

booksmedicos.org

Las manifestaciones de la CI son consecuencia directa del aporte de sangre insuficiente al corazón. La presentación clínica puede corresponder a uno o más de los siguientes *síndromes cardíacos:*

- *Angina de pecho* (literalmente «dolor en el pecho»). La isquemia induce dolor, pero es insuficiente para ocasionar la muerte de los miocardiocitos. La angina puede ser *estable* (que aparece de forma predecible con un nivel de esfuerzo determinado), deberse a un espasmo vascular *(angina de Prinzmetal)* o ser *inestable* (aparición con niveles de esfuerzo cada vez menores e incluso en reposo).
- *Infarto de miocardio (IM).* Ocurre cuando la gravedad y la duración de la isquemia son suficientes para producir la muerte de los miocardiocitos.
- *CI crónica con ICC.* Esta descompensación cardíaca progresiva, que ocurre tras un IM o secundaria a la acumulación de pequeñas lesiones isquémicas, acaba precipitando un fracaso mecánico de la bomba.
- *Muerte súbita cardíaca (MSC).* Puede ser consecuencia de una lesión tisular secundaria a un IM, pero, en general, se relaciona más con una *arritmia* mortal sin necrosis de los miocardiocitos (v. «Arritmias», más adelante).

El término *síndrome coronario agudo* se aplica a cualquiera de las tres manifestaciones extremadamente graves de la CI –angina inestable, IM y MSC–.

Epidemiología

Más de 700.000 norteamericanos sufren un IM al año y aproximadamente la mitad de ellos fallecen por este motivo. A pesar de que esta cifra representa una carga muy elevada, supone un avance espectacular; tras alcanzar un máximo en 1963, la mortalidad relacionada con la CI en EE. UU. ha disminuido un 50%. Esta mejora se atribuye en gran medida a las intervenciones que han reducido los *factores de riesgo cardíaco* (conductas o trastornos que favorecen la ateroesclerosis; v. capítulo 10), sobre todo programas de abandono del tabaquismo, tratamiento de la hipertensión y de la diabetes, y el uso de fármacos hipocolesterolémicos. En menor medida también han contribuido los avances terapéuticos y diagnósticos, entre los que destacan la profilaxis con ácido acetilsalicílico, el mejor control de las arritmias, el establecimiento de unidades de cuidados coronarios, la trombólisis en el IM, la angioplastia y las endoprótesis endovasculares, y la cirugía de derivación de la arteria coronaria. Mantener esta tendencia a la baja de la mortalidad planteará un reto especialmente difícil, dadas la longevidad predicha de los descendientes del «baby boom» y la epidemia de obesidad que asola EE. UU. y otras partes del mundo.

Patogenia

La CI se debe a una perfusión coronaria inadecuada en relación con las necesidades del miocardio, normalmente como consecuencia de una oclusión ateroesclerótica previa («fija») de las arterias coronarias y de una trombosis y/o vasoespasmo recientes superpuestos. La estenosis por ateroesclerosis puede afectar a cualquiera de las arterias coronarias –descendente anterior izquierda (ADAI), circunfleja izquierda (ACI) y coronaria derecha (ACD)– por separado o en combinación. Las placas con repercusión clínica suelen afectar a los primeros centímetros de la ADAI y de la ACI desde su origen en la aorta, así como a toda la longitud de la ACD. En ocasiones se afectan las ramas secundarias (es decir, las diagonales de la ADAI, las marginales obtusas de la ACI o la descendente posterior de la ACD).

Las obstrucciones fijas que ocluyen menos del 70% de la luz de una arteria coronaria son asintomáticas, incluso durante el esfuerzo. Por el contrario, las lesiones que ocluyen más del 70% de la luz de un vaso –con lo que provocan la denominada «estenosis crítica»– suelen producir síntomas cuando aumenta la demanda; en los casos de estenosis crítica, unos niveles de esfuerzo concretos producen de forma predecible dolor torácico y se dice que el paciente sufre una *angina estable.* Una estenosis fija que ocluye el 90% de la luz o más provoca un flujo coronario inadecuado con síntomas, incluso en reposo –lo que representa una de las formas de *angina inestable* (v. «Angina de pecho», más adelante)–.

Es importante destacar que si una lesión ateroesclerótica ocluye progresivamente una arteria coronaria a una velocidad suficientemente lenta a lo largo de los años, otros vasos coronarios pueden remodelarse y aportar un flujo compensador para la zona de riesgo; esta *perfusión colateral* puede, posteriormente, protegerla frente a un IM, aunque el vaso original llegara a ocluirse por completo. Por desgracia, cuando el bloqueo coronario tiene lugar de forma aguda, no hay tiempo suficiente para que llegue a desarrollarse el flujo colateral, por lo que se producirá un infarto.

Los siguientes elementos contribuyen al desarrollo de la ateroesclerosis coronaria y a sus consecuencias:

- *La inflamación juega un papel clave en todos los estadios de la ateroesclerosis,* desde el inicio a la rotura de la placa (v. capítulo 10). Comienza con la interacción de las células endoteliales y los leucocitos circulantes, que determinan el reclutamiento y la activación de linfocitos T y macrófagos. Estas células determinan una acumulación y proliferación de células musculares lisas, con la consiguiente producción de matriz, que se superpone en un núcleo ateromatoso constituido por lípidos, colesterol, calcio y restos necróticos. En los estadios tardíos, se puede producir una desestabilización de la placa ateroesclerótica por secreción de las metaloproteinasas de los macrófagos.
- *La trombosis asociada a una placa erosionada o rota provoca un síndrome coronario agudo.* La oclusión vascular parcial por un trombo recién formado sobre una placa de ateroesclerosis rota puede aparecer y desaparecer con el tiempo y ocasionar una angina inestable o la muerte súbita; de forma alternativa, incluso la oclusión parcial de la luz por un trombo puede comprometer el flujo de sangre lo bastante como para que se produzca un infarto en la zona más interna del miocardio *(infarto subendocárdico).* Los trombos en organización elaboran potentes activadores de la proliferación muscular lisa, que pueden contribuir al crecimiento de las lesiones ateroescleróticas. Los trombos murales en una arteria coronaria también pueden originar émbolos; de hecho, es posible encontrar émbolos pequeños en la circulación intramiocárdica distal (asociados a microinfartos) en la autopsia de los pacientes con una angina inestable. En los casos más graves, un trombo sobre una placa rota que provoca una obstrucción completa puede ser causa de un IM masivo.
- La *vasoconstricción* compromete de forma directa el diámetro luminal; además, al aumentar las fuerzas de cizallamiento mecánico a nivel local, el espasmo vascular puede favorecer la rotura de la placa. La vasoconstricción a la altura de las placas de ateroesclerosis se puede estimular por:
  - Agonistas adrenérgicos circulantes.
  - El contenido de las plaquetas liberado localmente.
  - El desequilibrio entre los factores relajantes de las células endoteliales (p. ej., óxido nítrico) y los factores inductores de contracción (p. ej., endotelina) por disfunción endotelial.
  - Mediadores liberados de las células inflamatorias perivasculares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cambio agudo en la placa

La aparición de una isquemia miocárdica depende no solo de la gravedad y la extensión de la ateroesclerosis fija sino también de los cambios dinámicos sobre la morfología de la placa coronaria. **En la mayor parte de los pacientes, la angina inestable, el infarto y la muerte súbita cardíaca se producen como consecuencia de un cambio abrupto en la placa seguido de trombosis, motivo por el cual se habla de *síndrome coronario agudo*** (fig. 11.7).

El acontecimiento iniciador normalmente es una rotura súbita (que van desde la erosión a la rotura) de una placa con oclusión parcial. Es posible que participe más de un mecanismo de lesión: *rotura, formación de fisuras o ulceración* de la placa, que expone los elementos muy trombógenos o la membrana basal subendotelial subyacente y ocasiona una trombosis rápida. Además, la hemorragia dentro del núcleo de las placas puede expandir su volumen y agravar, de este modo, el grado de oclusión luminal de forma aguda.

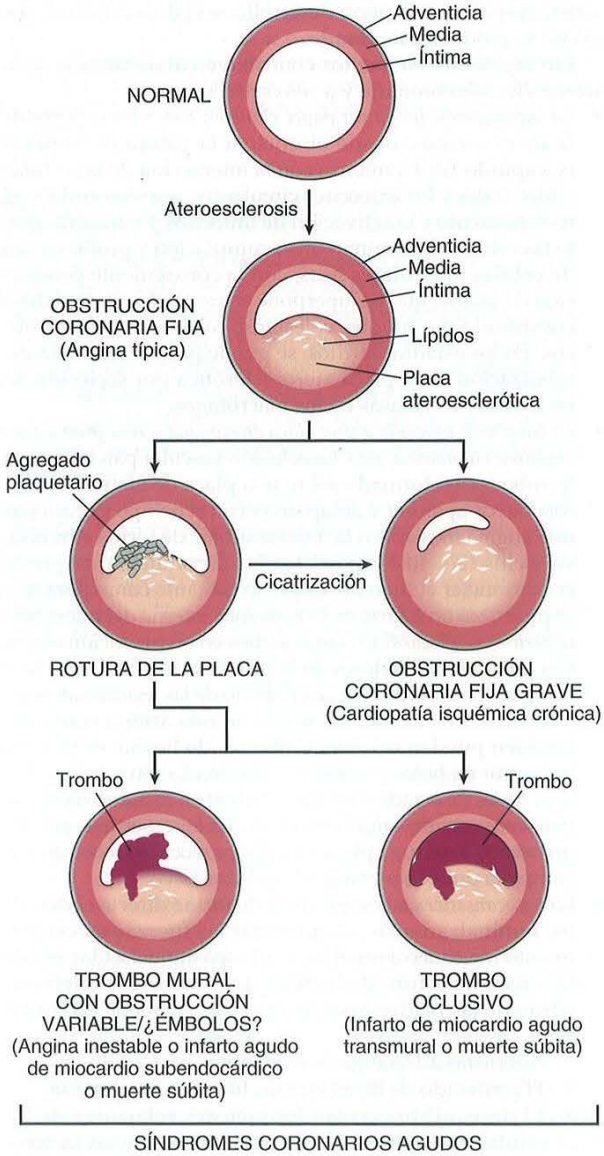


Figura 11.7 Diagrama de la progresión secuencial de las lesiones en la arteria coronaria que provocan los distintos síndromes coronarios agudos. *(Modificado y reproducido a partir de Schoen FJ:* Interventional and surgical cardiovascular pathology: clinical correlations and basic principles, *Philadelphia, 1989, Saunders, p 63.)*

Los factores que determinan la erosión de la placa incluyen la lesión y la apoptosis del endotelio, posiblemente debidas a una combinación de exposiciones tóxicas e inflamatorias. Por otro lado, la rotura de la placa se produce por factores que condicionan la sensibilidad de la misma a romperse ante un estrés mecánico. Estos incluyen factores intrínsecos propios de la composición y de la estructura de la placa (v. capítulo 10), así como factores extrínsecos, como la presión arterial y la reactividad de las plaquetas:

- *Las placas que contienen grandes núcleos ateromatosos o presentan una delgada cubierta fibrosa suprayacente tienen más riesgo de rotura y por eso se llaman vulnerables.* Se suelen producir fisuras en la unión entre la cápsula fibrosa y el segmento adyacente de la arteria normal que no tiene placa, dado que, en esta zona, las fuerzas mecánicas son máximas, y la cubierta fibrosa, más delgada. Las cápsulas fibrosas están sometidas a un remodelado continuo, y este equilibrio global entre la síntesis y la degradación del colágeno determina la resistencia mecánica y la estabilidad de la placa. Las células musculares lisas producen el colágeno, que se degrada por la acción de las metaloproteinasas elaboradas por los macrófagos. En consecuencia, las lesiones ateroescleróticas con escasas células musculares lisas o una gran cantidad de células inflamatorias son vulnerables a la rotura. Es interesante saber que las estatinas (inhibidoras de la hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol) puede aportar beneficios adicionales en la EAC y la CI, porque reducen la inflamación en la placa y aumentan su estabilidad, efectos que son diferentes de su acción hipocolesterolemiante principal.
- *Los factores extrínsecos que influyen en la placa también tienen importancia.* La estimulación adrenérgica puede representar una tensión física sobre la placa porque provoca hipertensión o vasoespasmo local. De hecho, es posible que el pico de estimulación adrenérgica que se produce al despertarse y levantarse explique que la incidencia de IM agudo sea máxima entre las 6 y las 12 de la mañana. El estrés emocional intenso también provoca una estimulación adrenérgica, lo que explica la asociación entre las catástrofes naturales, como terremotos o inundaciones, con ondas secundarias de IM en los individuos susceptibles.

En la mayor parte de los casos, la «lesión culpable» en los pacientes que sufren un IM no ocasionaba una estenosis crítica ni tampoco síntomas antes de romperse. Como se ha comentado anteriormente, los síntomas anginosos suelen aparecer en lesiones fijas con una oclusión superior al 70% de forma crónica. Los estudios anatomopatológicos y clínicos demuestran que dos terceras partes de las placas que se rompen producían una estenosis del 50% o menor antes de su rotura y el 85% tenían una oclusión estenótica inicial del 70% o menos. La preocupante conclusión que se extrae de estos datos es que un gran número de adultos asintomáticos presentan un riesgo importante de sufrir un episodio coronario extremadamente grave. De momento no resulta posible predecir la rotura de la placa en un paciente determinado.

La rotura de la placa y la consiguiente trombosis no oclusiva también son complicaciones frecuentes, repetitivas y, con frecuencia, asintomáticas del ateroma. La curación de una placa con rotura subclínica y la trombosis subyacente son importantes mecanismos por los que se produce un aumento de tamaño progresivo de las lesiones de ateroesclerosis (v. fig. 11.7).

booksmedicos.org

Angina de pecho

La angina de pecho es un dolor torácico intermitente ocasionado por una isquemia miocárdica temporal y reversible. El dolor es una consecuencia de la liberación inducida por la isquemia de adenosina, bradicinina y otras moléculas, que estimulan los nervios autónomos. Se reconocen las tres variantes siguientes:

- La *angina típica* o *estable* es un dolor torácico episódico predecible asociado a un nivel de esfuerzo concreto o a otras causas de aumento de las exigencias (p. ej., taquicardia). El dolor se describe como una sensación opresiva subesternal, que, a menudo, se irradia hacia el brazo o la mandíbula izquierdos (dolor referido). Se suele aliviar con el reposo (reducción de la demanda) o mediante el uso de fármacos, como la nitroglicerina, un vasodilatador que incrementa la perfusión coronaria.
- La *angina de Prinzmetal* o *variante* se produce en reposo y se debe a un espasmo de la arteria coronaria. Aunque es típico que estos espasmos sucedan sobre las placas de ateroesclerosis existentes o cerca de las mismas, también es posible que afecte a un vaso totalmente normal. Habitualmente, la angina de Prinzmetal responde con rapidez a vasodilatadores, como la nitroglicerina y los antagonistas del calcio.
- La *angina inestable* (llamada también *angina in crescendo*) se caracteriza por un dolor cada vez más frecuente, que se precipita con esfuerzos cada vez menores o que incluso aparece en reposo. La angina inestable se asocia a una rotura de la placa con trombosis superpuesta, embolización distal del trombo y/o vasoespasmo; puede constituir una señal de alerta de un IM, anunciando una oclusión vascular completa.

Infarto de miocardio

El infarto de miocardio (IM), que con frecuencia se llama «ataque al corazón», es una necrosis del músculo cardíaco secundaria a isquemia. La principal causa de la CI es la ateroesclerosis; aunque los IM pueden aparecer prácticamente a cualquier edad, su frecuencia aumenta de forma progresiva con la edad y al aumentar los factores de riesgo de la ateroesclerosis (v. capítulo 10). A pesar de todo, aproximadamente el 10% de los IM se producen antes de los 40 años, y el 45%, antes de los 65. Afecta por igual a caucásicos y a personas de raza negra. Los hombres tienen un riesgo superior que las mujeres, aunque esta diferencia se va reduciendo progresivamente con la edad. En general, las mujeres muestran una protección frente al IM durante los años fértiles. Sin embargo, la menopausia –con la consiguiente reducción en la producción de estrógenos– se asocia a una exacerbación de la enfermedad arterial coronaria y la CI es la causa más frecuente de muerte en las ancianas.

Patogenia

La inmensa mayoría de los IM se deben a una trombosis aguda de la arteria coronaria (v. fig. 11.7). En la mayor parte de los casos, la rotura o la erosión de una placa de ateroesclerosis previa precede a la generación de un trombo, a oclusión vascular y al consiguiente infarto del miocardio perfundido. Sin embargo, en el 10% de los IM la lesión transmural aparece sin una enfermedad vascular ateroesclerótica oclusiva asociada, y la mayoría de estos infartos se atribuyen a un espasmo de la arteria coronaria o a la embolización de un trombo mural (p. ej., en casos de fibrilación auricular) o de vegetaciones valvulares. En ocasiones no se reconocen trombos o émbolos, especialmente en infartos limitados a la parte más interna del miocardio (subendocárdicos). En estos casos, la ateroesclerosis coronaria difusa grave determina una perfusión marginal del corazón y, en este contexto, un período prolongado de aumento de la exigencia (p. ej., en caso de taquicardia o hipertensión) puede originar una necrosis isquémica del endomiocardio, la porción del corazón más distal a los vasos epicárdicos. Por último, la isquemia sin ateroesclerosis o enfermedad tromboembólica detectable se puede deber a trastornos de las arteriolas intramiocárdicas pequeñas, como vasculitis, depósitos de amiloide o estasis, como se observa en la drepanocitosis.

Oclusión de la arteria coronaria

En un IM típico, se produce la siguiente secuencia de acontecimientos:

- *Una placa de ateroma se erosiona* o sufre una rotura súbita por lesión endotelial, hemorragia intraplaca o fuerzas mecánicas, lo que expone el colágeno subendotelial y el contenido de la placa necrótica a la sangre.
- *Las plaquetas se adhieren, agregan y activan,* liberando tromboxano A_2, difosfato de adenosina (ADP) y serotonina, lo que provoca una mayor agregación de plaquetas y vasoespasmo (v. capítulo 4).
- La *activación de la coagulación* por la exposición del factor tisular y otros mecanismos agrava el trombo que está creciendo.
- El trombo puede evolucionar en pocos minutos y ocluir por completo la luz de la arteria coronaria.

Las evidencias acerca de esta situación proceden de los estudios de autopsia de pacientes fallecidos por un IM agudo, así como de estudios de imagen que muestran una elevada frecuencia de oclusión trombótica poco después del IM. La angiografía realizada a las 4 h del comienzo de un IM revela una trombosis coronaria casi en el 90% de los casos. Cuando la angiografía se realiza 12-24 h después de la aparición de los síntomas, solo se reconoce trombosis en el 60% de los casos, incluso sin intervención. Por tanto, al menos algunas oclusiones se eliminan de forma espontánea por lisis del trombo o relajación del espasmo. Esta secuencia de acontecimientos de un IM típico también tiene implicaciones terapéuticas: la trombólisis y/o la angioplastia precoces pueden limitar la extensión de la necrosis del miocardio con muy buenos resultados.

Respuesta miocárdica a la isquemia

La pérdida de la irrigación se asocia a profundas consecuencias funcionales, bioquímicas y morfológicas en el miocardio. A los pocos segundos de la obstrucción vascular, se interrumpe el metabolismo aeróbico y, en consecuencia, se reduce el nivel de trifosfato de adenosina (ATP) y se acumulan metabolitos que pueden ser nocivos (p. ej. ácido láctico) en los miocardiocitos. La consecuencia funcional es una pérdida rápida de la contractilidad, que aparece aproximadamente 1 min después de que lo haga la isquemia. También se observan cambios ultraestructurales (incluidas la relajación de las miofibrillas, el agotamiento del glucógeno, y la tumefacción celular y mitocondrial). Estos cambios precoces son reversibles. Solo la isquemia prolongada de 20-40 min de duración como mínimo ocasiona lesiones irreversibles y necrosis coagulativa de los miocitos (v. capítulo 2). Cuando la isquemia se prolonga más, aparecen daños vasculares, provocando una trombosis microvascular superpuesta.

Por tanto, si se recupera el flujo de sangre antes de que aparezcan lesiones irreversibles, será posible conservar el miocardio; este es el objetivo del diagnóstico precoz y las intervenciones tempranas mediante trombólisis o angioplastia. Sin embargo, como se comenta más adelante, la reperfusión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

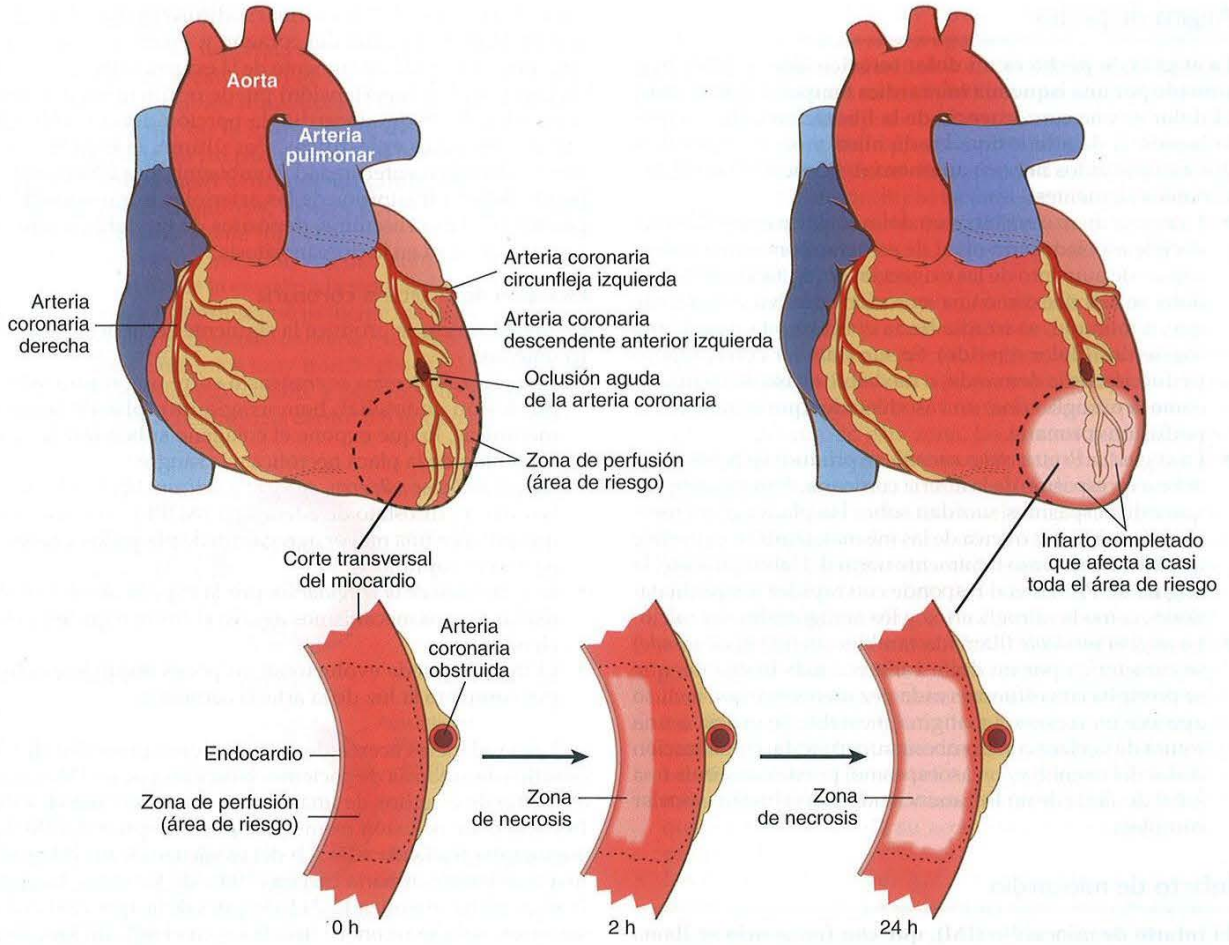


Figura 11.8 Progresión de la necrosis miocárdica tras la oclusión de la arteria coronaria. Un segmento transmural del miocardio, cuya perfusión depende del vaso ocluido, representa el área de riesgo *(marcada)*. La necrosis comienza en la región subendocárdica en el centro de la zona isquémica y con el tiempo se va ampliando hasta afectar todo el espesor parietal. Obsérvese que una zona muy estrecha de miocardio localizada justo por debajo del endocardio no se ve afectada por la necrosis porque recibe oxígeno mediante difusión del ventrículo.

puede tener efectos negativos. Aunque se consiga hacer una reperfusión en el momento adecuado, el miocardio que ha sufrido isquemia puede tener una grave disfunción durante unos días por alteraciones persistentes en la bioquímica celular, lo que determina una situación de falta de contractilidad (aturdimiento del miocardio). Este aturdimiento puede ser lo bastante grave como para que aparezca una insuficiencia cardíaca temporal, aunque reversible.

La isquemia miocárdica también contribuye a las arritmias, que probablemente provoquen una inestabilidad (irritabilidad) eléctrica en las regiones isquémicas del corazón. Aunque una lesión masiva del miocardio puede originar una insuficiencia mecánica mortal, la muerte súbita cardíaca en el contexto de una isquemia miocárdica se suele deber a una fibrilación ventricular ocasionada por la irritabilidad del miocardio (80-90% de los casos).

Las lesiones irreversibles de los miocardiocitos isquémicos afectan, en primer lugar, a la zona subendocárdica (fig. 11.8). Como ya se ha comentado, esta región resulta especialmente susceptible a la isquemia porque es la última que recibe la sangre aportada por los vasos del epicardio, así como por estar expuesta a unas presiones intramurales relativamente elevadas, que dificultan el flujo de sangre. Cuando se prolonga la isquemia, un frente de onda de muerte celular se desplaza hacia otras regiones del miocardio, ocasionada por un edema progresivo del tejido y la producción de especies reactivas del oxígeno y mediadores inflamatorios en el miocardio. Un infarto suele alcanzar la máxima extensión en 3-6 h; si no se interviene, el infarto causado por la oclusión de un vaso epicárdico podría afectar a todo el espesor de la pared (infarto transmural). La intervención clínica durante esta ventana de tiempo crítica puede reducir el tamaño del infarto en el «territorio de riesgo».

Patrones del infarto

La localización, el tamaño y las características morfológicas del infarto agudo de miocardio dependen de múltiples factores:

- *El tamaño y la distribución* del vaso afectado (fig. 11.9).
- La *velocidad de desarrollo* y la duración de la oclusión.
- Las *demandas metabólicas* del miocardio (afectadas, por ejemplo, por la presión arterial y la frecuencia cardíaca).
- *La extensión del riego colateral.*

Una oclusión aguda de la arteria descendente anterior izquierda (ADAI) proximal causa el 40-50% de todos los IM

booksmedicos.org

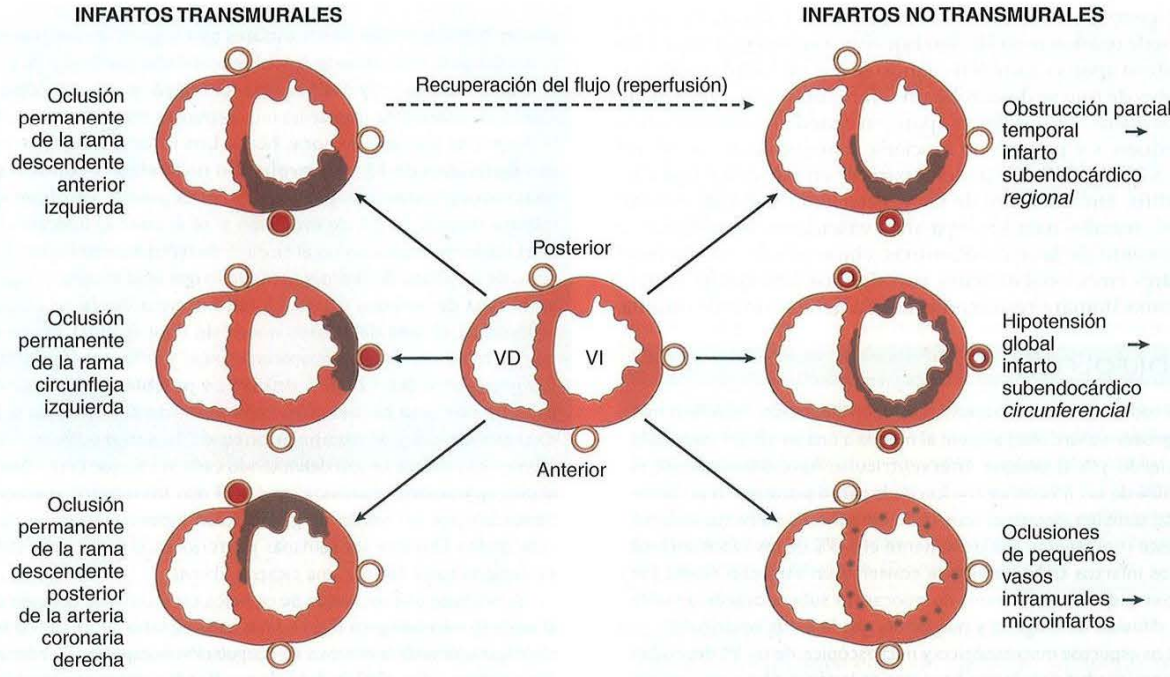


Figura 11.9 Relación entre la localización del infarto de miocardio y la naturaleza de la reducción de la perfusión. *Izquierda.* Patrones de infarto transmural secundarios a la oclusión de una arteria coronaria principal. El ventrículo derecho puede resultar afectado cuando se ocluye la arteria coronaria principal derecha *(no se muestra). Derecha.* Patrones de infarto secundarios a una oclusión parcial o temporal *(arriba)*, a hipotensión global añadida a una enfermedad fija de tres vasos *(centro)* o a la oclusión de pequeños vasos intramiocárdicos *(abajo).*

y normalmente determina un infarto de la pared anterior del ventrículo izquierdo, de los dos tercios anteriores del tabique ventricular y de la mayor parte de la punta del corazón, mientras que una oclusión más distal del mismo vaso podría afectar exclusivamente a la punta. De forma similar, una oclusión aguda de la arteria circunfleja izquierda (ACI) en su parte proximal (que se encuentra en el 15-20% de los IM) ocasiona necrosis de la pared lateral del ventrículo izquierdo, y la oclusión de la arteria coronaria derecha (ACD) proximal (30-40% de los IM) afecta a la mayor parte del ventrículo derecho. La oclusión coronaria en la arteria descendente anterior izquierda se ha llamado «generadora de viudas» porque este vaso irriga un amplio territorio miocárdico y una obstrucción aguda suele resultar mortal.

El tercio posterior del tabique y la parte posterior del ventrículo izquierdo reciben el riego de la arteria descendente posterior. Esta se puede originar en la ACD (90% de los casos) o en la ACI. Por convención, se llama arteria dominante a aquella coronaria –ACD o ACI– que da origen a la arteria descendente posterior, que origina la arteria descendente posterior y perfunde parte del ventrículo izquierdo inferior/posterior, y el tercio posterior del tabique se considera el vaso dominante. Así, en la dominancia derecha, la oclusión de la ACD puede producir una lesión isquémica en la parte posterior del tabique y la pared posterior. Sin embargo, en la dominancia izquierda, en la que la arteria descendente posterior se origina de la arteria circunfleja, la oclusión de la ACI suele afectar a la pared lateral izquierda y el tercio posterior del tabique, además de la parte inferior y posterior del ventrículo izquierdo.

También pueden aparecer oclusiones en las ramas secundarias, como las ramas diagonales de la ACD o ramas marginales de la ACI. Es interesante recordar que la ateroesclerosis afecta principalmente a los vasos epicárdicos, mientras que es poco frecuente la ateroesclerosis o la trombosis de las ramas intramiocárdicas penetrantes, aunque estas pueden presentar vasoespasmo o vasculitis y ocluirse por una embolia.

Aunque las tres arterias coronarias principales son terminales, estos vasos del epicardio están interconectados mediante numerosas anastomosis intercoronarias (circulación colateral). Aunque estos canales normalmente están cerrados, la estenosis gradual de una arteria permite que la sangre fluya desde las zonas de alta presión a las de baja a través de canales colaterales. De este modo, una dilatación gradual de las colaterales puede aportar una perfusión adecuada a algunas regiones del miocardio aunque se ocluya un vaso del epicardio. Según el tamaño del vaso implicado y el grado de circulación colateral, los infartos de miocardio pueden seguir uno de los siguientes patrones:

- Los *infartos transmurales* afectan a todo el espesor del ventrículo y se deben a la oclusión de un vaso del epicardio por una combinación de ateroesclerosis crónica y trombosis aguda; típicamente, este tipo de IM transmurales determinan elevaciones del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) y pueden presentar ondas Q negativas con pérdida de la amplitud de la onda R. Estos infartos se llaman también *IM con elevación del segmento ST (IMEST).*
- Los *infartos subendocárdicos* se limitan al tercio interno del miocardio y no suelen asociarse a elevaciones del segmento ST o a ondas Q en el ECG (los denominados «IM sin elevación del segmento ST» o «IMSEST»), aunque pueden tener depresiones del segmento ST o alteraciones de la onda T. Como se comentó anteriormente, la región subendocárdica es la más vulnerable a la hipoperfusión y la hipoxia. Por eso, cuando existe una arteriopatía coronaria grave, una reducción temporal del aporte de oxígeno (por hipotensión, anemia o neumonía) o el aumento de las exigencias de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

oxígeno (como sucede en la taquicardia o la hipertensión) puede ocasionar una lesión isquémica subendocárdica. Este patrón aparece también cuando se lisa un trombo oclusivo antes de que se desarrolle un infarto de espesor completo.

- Los *infartos microscópicos* aparecen cuando se ocluyen vasos pequeños y pueden no asociarse a ninguna alteración del ECG diagnóstica. Pueden aparecer en pacientes con vasculitis, embolización de las vegetaciones valvular o trombos murales o en los espasmos vasculares secundarios al aumento de las catecolaminas, como puede ocurrir en el estrés emocional extremo, con algunos tumores (p. ej., feocromocitoma) o como consecuencia del consumo de cocaína.

MORFOLOGÍA

Casi todos los infartos transmurales (con afectación del 50% o más del grosor ventricular) afectan al menos a una parte del ventrículo izquierdo y/o al tabique interventricular. Aproximadamente el 15-30% de los IM con afectación de la pared posterior o posteroseptal también afectan al ventrículo derecho. Los infartos aislados de este representan exclusivamente el 1-3% de los casos. Incluso en los infartos transmurales se conserva un estrecho ribete (de aproximadamente 0,1 mm) de miocardio subendocárdico viable por difusión de oxígeno y nutrientes desde la luz ventricular.

Los aspectos macroscópico y microscópico de un IM dependen de la antigüedad de la lesión. Las áreas de lesión evolucionan a través de una secuencia muy característica de cambios morfológicos desde la necrosis de coagulación hasta la inflamación aguda, que más tarde se hace crónica, y la fibrosis (tabla 11.2). La necrosis miocárdica evoluciona de forma invariable hasta formar una cicatriz sin regeneración significativa; se están realizando estudios para valorar si se pueden emplear células madre tisulares para regenerar el miocardio funcional, pero todavía no se han obtenido datos que avalen su uso.

Puede resultar muy difícil reconocer macro- y/o microscópicamente los infartos de miocardio muy recientes, sobre todo cuando la muerte se produce en pocas horas. **Los infartos de miocardio de menos de 12 h de evolución no suelen reconocerse macroscópicamente.** Sin embargo, sí es posible visualizar los infartos de más de 3 h de evolución si se expone el miocardio a unas tinciones vitales, como el cloruro de trifeniltetrazolio, un sustrato de la lactato deshidrogenasa. Dado que esta enzima se agota en la zona de necrosis isquémica (se extravasa desde las células lesionadas), el área del infarto queda sin teñir (pálida), mientras que las cicatrices antiguas aparecen blancas y brillantes (fig. 11.10). **En general, a las 12-24 h del IM es posible identificar el infarto por una coloración rojo-azulada secundaria a la extravasación y al atrapamiento de la sangre.** Posteriormente, los infartos se van delimitando cada vez mejor como áreas blandas pardo-amarillentas; a los 10-14 días los infartos aparecen rodeados por un tejido de granulación hiperémico (muy vascularizado). Durante las semanas posteriores, el tejido infartado evoluciona hasta formar una cicatriz fibrosa.

Se produce una secuencia de cambios característica también en el aspecto microscópico (fig. 11.11; v. también tabla 11.2). Las características típicas de la necrosis de coagulación (v. capítulo 2) se hacen detectables a las 4-12 h del infarto. Pueden aparecer también «fibras onduladas» en los márgenes de un infarto, que reflejan el estiramiento y el plegamiento de las fibras muertas que no se contraen. Es posible que la isquemia subletal induzca una **vacuolización intracelular de los miocardiocitos;** estos son viables, pero con frecuencia se contraen mal.

Tabla 11.2 Evolución de los cambios morfológicos en el infarto de miocardio

Tiempo	Características macroscópicas	Características con microscopio óptico	Hallazgos con microscopio electrónico
Daño reversible			
0-0,5 h	Ninguna	Ninguna	Relajación de las miofibrillas; pérdida de glucógeno; edema mitocondrial
Daño irreversible			
0,5-4 h	Ninguna	En general, ninguna; aspecto ondulado variable de las fibras en el margen	Rotura del sarcolema; densidades amorfas en las mitocondrias
4-12 h	Moteado oscuro en ocasiones	Comienzo de la necrosis por coagulación; edema; hemorragia	
12-24 h	Moteado oscuro	Evolución de la necrosis por coagulación; picnosis nuclear; aspecto hipereosinófilo de los miocitos; necrosis en bandas de contracción marginal; aparición del infiltrado de neutrófilos	
1-3 días	Moteado con centro del infarto pardo-amarillento	Necrosis por coagulación con pérdida de núcleos y estriaciones; infiltrados intersticiales de neutrófilos	
3-7 días	Borde hiperémico; ablandamiento pardo-amarillento central	Inicio de la desintegración de las miofibrillas muertas con muerte de los neutrófilos; fagocitosis precoz de las células muertas por los macrófagos en el borde del infarto	
7-10 días	Máximo grado de reblandecimiento con aspecto pardo-amarillento y márgenes deprimidos pardo-rojizos	Fagocitosis bien desarrollada de las células muertas; formación inicial de tejido de granulación fibrovascular en los márgenes	
10-14 días	Bordes del infarto gris-rojizos deprimidos	Tejido de granulación bien establecido con vasos neoformados y depósito de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz blanquecino-grisácea, progresiva desde el borde hacia el centro del infarto	Aumento del depósito de colágeno con reducción de la celularidad	
> 2 meses	Cicatrización completa	Densa cicatriz colágena	

booksmedicos.org

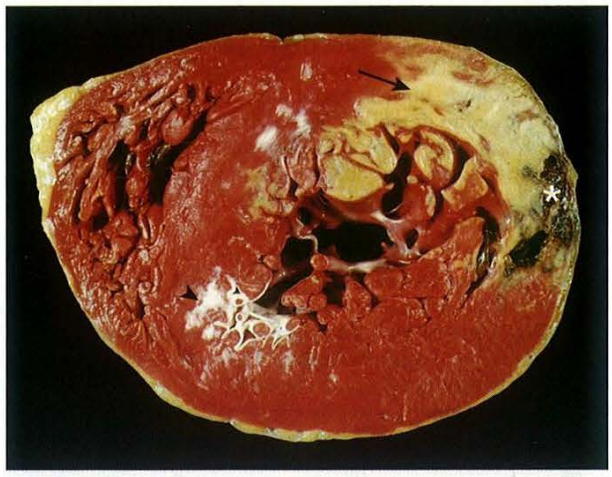


Figura 11.10 Infarto agudo de miocardio en la región posterolateral del ventrículo izquierdo, que se identifica por la ausencia de tinción con cloruro de trifeniltetrazolio en las áreas de necrosis *(flecha)*; esta falta de tinción se debe a la extravasación de las enzimas tras la muerte celular. Obsérvese la cicatriz anterior *(punta de flecha)*, que sugiere un infarto antiguo. La hemorragia miocárdica en el margen derecho del infarto *(asterisco)* se debe a la rotura ventricular y fue la causa aguda del fallecimiento de este paciente (la muestra está orientada de forma que la pared posterior está situada *arriba*).

El miocardio necrótico induce una inflamación aguda (que típicamente resulta más llamativa a los 1-3 días del IM), seguida de una onda de macrófagos que eliminan los miocardiocitos necróticos y los fragmentos de los neutrófilos (más llamativa a los 5-10 días del IM). La zona infartada es sustituida progresivamente por un tejido de granulación (que es más llamativo 1-2 semanas después del IM), que a su vez representa un andamiaje provisional sobre el cual se forma una cicatriz de colágeno denso. En la mayoría de los casos, la cicatriz está muy evolucionada al final de la sexta semana, aunque la eficiencia de la reparación depende del tamaño de la lesión original y la capacidad de cicatrización de los tejidos del huésped. Para la cicatrización es preciso que migren células inflamatorias y que crezcan nuevos vasos desde los márgenes del infarto. Por tanto, el IM cicatriza desde los márgenes hacia el centro y un infarto extenso no cicatriza tan rápido ni de forma tan completa como uno pequeño. Además, la malnutrición, la mala vascularización y los esteroides antiinflamatorios exógenos pueden dificultar la cicatrización de un infarto (v. capítulo 3). Una vez que el IM cicatriza por completo, ya no resulta posible determinar su antigüedad: las cicatrices fibrosas tienen un aspecto idéntico independientemente de que tengan 8 semanas o 10 años de evolución.

Modificación del infarto por reperfusión

El objetivo terapéutico en el IM agudo es recuperar la perfusión del tejido de la forma más veloz posible (por eso se dice «el tiempo es miocardio»). Esta reperfusión se consigue

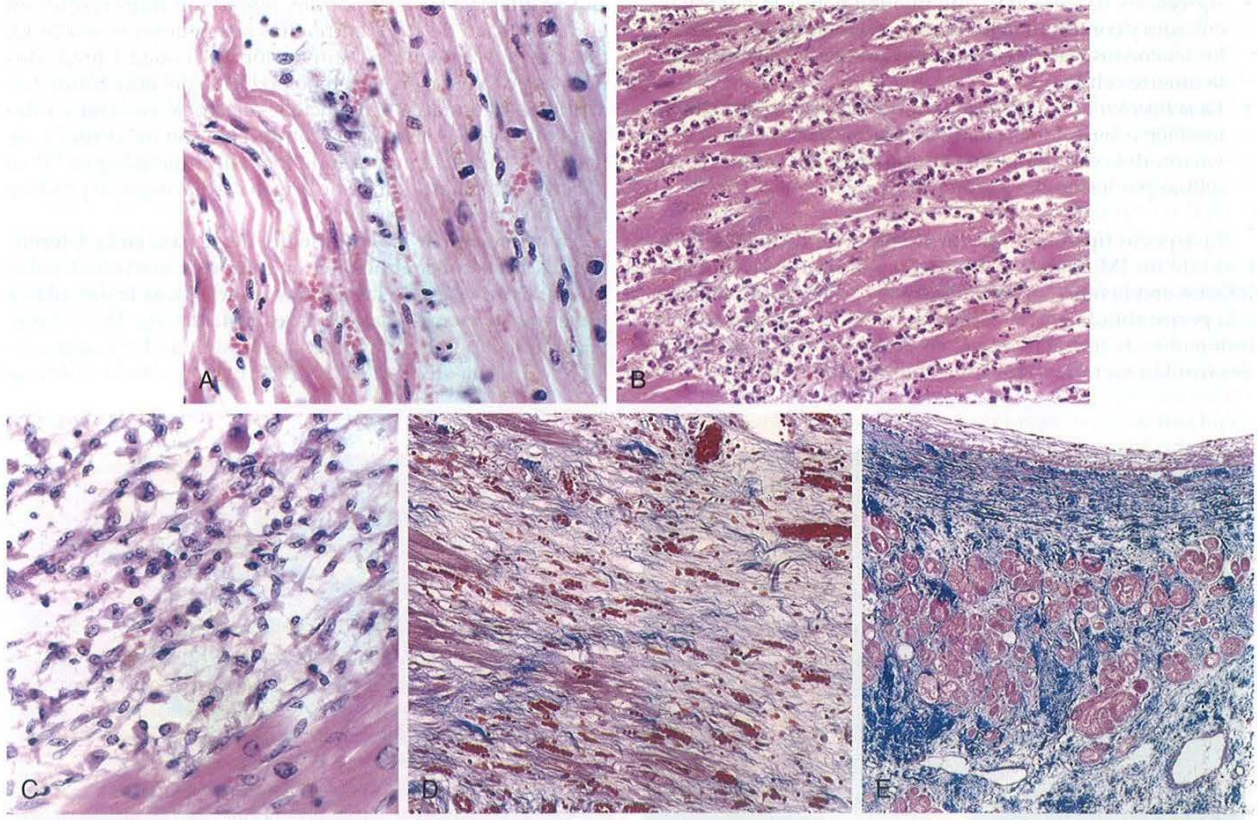


Figura 11.11 Características microscópicas del infarto de miocardio y su reparación. (A) Infarto de 1 día de evolución que muestra necrosis de coagulación y fibras onduladas, que contrastan con las fibras adyacentes normales *(derecha)*. Las células necróticas se separan por líquido del edema. (B) Denso infiltrado de neutrófilos en un área de infarto de 2-3 días de evolución. (C) Eliminación prácticamente completa de los miocardiocitos necróticos por los macrófagos fagocíticos (7-10 días). (D) Tejido de granulación caracterizado por un tejido conjuntivo laxo con abundantes capilares. (E) Infarto de miocardio cicatrizado que se corresponde con una cicatriz colágena densa. Se observan unas pocas células musculares cardíacas residuales. (D) y (E) están teñidas con tricrómico de Masson, que tiñe el colágeno de azul.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mediante trombólisis (disolución del trombo por parte del activador tisular del plasminógeno), angioplastia o injerto de derivación de la arteria coronaria. Por desgracia, aunque la conservación del corazón viable (pero en riesgo) puede mejorar el pronóstico a corto y a largo plazo, la reperfusión no es una bendición exenta de riesgos. De hecho, la recuperación tardía del flujo hacia los tejidos isquémicos puede ser el origen de un daño local superior al que se debería haber producido en caso de no realizar la reperfusión, por lo que se denomina «lesión por reperfusión».

Los factores que contribuyen a esta lesión son:

- *Disfunción mitocondrial:* la isquemia modifica la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo que hace posible que las proteínas entren en las mitocondrias. Esto conduce a la tumefacción y la rotura de la membrana externa, con liberación del contenido mitocondrial inductor de la apoptosis.
- *Hipercontracción de los miocardiocitos:* durante los períodos de isquemia las concentraciones intracelulares de calcio aumentan como consecuencia de las alteraciones en el reciclado del calcio y de la lesión del sarcolema. Tras la reperfusión, la contracción de las miofibrillas es mayor e incontrolada, lo que provoca lesiones del citoesqueleto y muerte celular.
- Se producen *radicales libres*, incluido anión superóxido ($\bullet O_2^-$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl), peroxinitritos derivados del óxido nítrico y radicales hidroxilo ($\bullet OH$) a los pocos minutos de la reperfusión y provocan daños en los miocitos porque alteran las proteínas y los fosfolípidos de las membranas.
- *Agregación de leucocitos*, que pueden ocluir la microvasculatura y contribuir al fenómeno de «no reflujo». Además, los leucocitos elaboran elastasas y proteasas que provocan la muerte celular.
- La *activación de las plaquetas y del complemento* contribuye también a las lesiones microvasculares. Se cree que la activación del complemento influye en el fenómeno de no reflujo por lesión del endotelio.

El aspecto típico del miocardio reperfundido en el contexto de un IM agudo se muestra en la figura 11.12. Estos infartos son hemorrágicos debido a las lesiones vasculares y a la permeabilidad. Microscópicamente, los miocardiocitos lesionados de forma irreversible después de la reperfusión desarrollan *necrosis en bandas de contracción;* en este proceso patológico aparecen bandas intensamente eosinófilas de sarcómeros hipercontraídos por el aflujo de calcio a través de las membranas celulares, lo que aumenta las interacciones actina-miosina. Cuando no se dispone de ATP, los sarcómeros no se relajan y quedan detenidas en un estado de tetania agónica. Por tanto, aunque la reperfusión puede salvar las células dañadas de forma reversible, también altera la morfología de las células con lesiones irreversibles.

Características clínicas

El IM clásico se caracteriza por un dolor torácico opresivo intenso por debajo del esternón, que se puede irradiar hacia el cuello, la mandíbula, el epigastrio o el brazo izquierdo. A diferencia de la angina de pecho, el dolor asociado puede durar desde minutos a horas y no se alivia con nitroglicerina o reposo. Sin embargo, en una minoría no despreciable de pacientes (10-15%), el IM cursa con signos y síntomas atípicos e incluso puede ser asintomático. Estos infartos «silentes» son especialmente frecuentes en pacientes con diabetes mellitus subyacente (porque la neuropatía autónoma puede impedir que se perciba el dolor) y en personas de edad avanzada.

El pulso suele ser rápido y débil, y habitualmente los pacientes presentan diaforesis (sudoración profusa) y náuseas (sobre todo en el IM de la pared posterior). La disnea es frecuente y se explica por las alteraciones de la contractilidad del miocardio y la disfunción del aparato valvular mitral, con la congestión pulmonar y el edema agudos consiguientes. En los IM masivos (con afectación de más del 40% del ventrículo izquierdo), se desarrolla un shock cardiógeno.

Las *alteraciones electrocardiográficas* son importantes en el diagnóstico de IM y entre ellas se encuentran ondas Q, cambios del segmento ST e inversión de la onda T (estas dos últimas por alteración en la repolarización del miocardio). Las arritmias secundarias a alteraciones eléctricas en el miocardio isquémico y en el sistema de conducción son frecuentes y, de hecho, la inmensa mayoría de los fallecimientos por IM se deben a una muerte súbita de origen cardíaco que se produce antes del ingreso hospitalario.

La valoración de laboratorio del IM se basa en la determinación de las concentraciones en sangre de macromoléculas que se extravasan de las células miocárdicas lesionadas a través de las membranas celulares dañadas (fig. 11.13). Entre ellas destacan la mioglobina, las troponinas T e I cardíacas (TnT y TnI), la creatina cinasa (CK; en concreto la isoforma

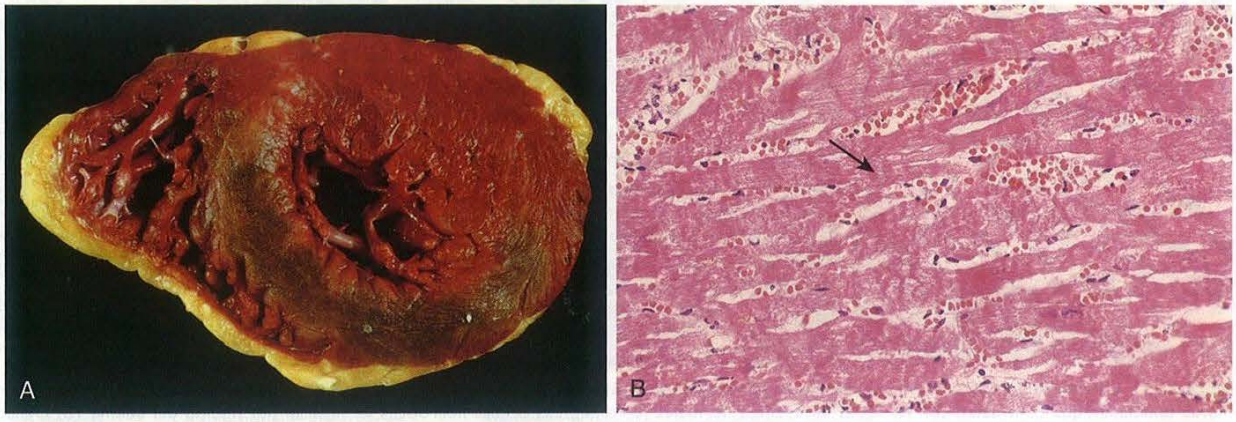


Figura 11.12 Infarto de miocardio reperfundido. (A) En este corte transversal del corazón (teñido con cloruro de trifeniltetrazolio) se reconoce un extenso infarto del miocardio de la pared anterior, que es hemorrágico por el sangrado desde los vasos dañados. La pared posterior está situada en la *parte superior.* (B) Microscópicamente, se aprecian hemorragia y bandas de contracción, que se visualizan como unas llamativas estriaciones hipereosinófilas que atraviesan las miofibrillas *(flecha).*

booksmedicos.org

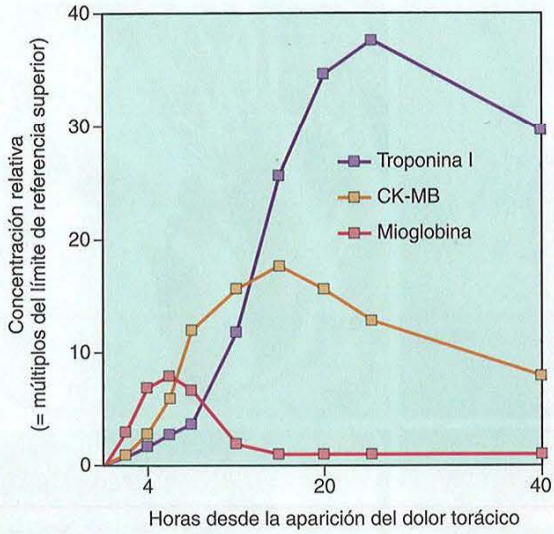


Figura 11.13 Aumento agudo de la troponina I y la creatina cinasa (CK-MB) miocárdicas y la mioglobina tras un infarto de miocardio. La cinética de elevación enzimática permite estimar el momento de aparición de un IM. Se puede medir también la mioglobina, aunque es mucho menos sensible y específica del daño miocárdico.

miocárdica, CK-MB) y la lactato deshidrogenasa. Las troponinas (y en menor medida la CK-MB) tienen una especificidad y una sensibilidad elevadas para el daño miocárdico.

- La *CK-MB* ha sido durante mucho tiempo el marcador de las lesiones miocárdicas, pero actualmente se mide menos por el mayor uso de las troponinas específicas del corazón más sensibles. La actividad total de CK no es un marcador fiable de lesión cardíaca, dado que existen distintas isoformas de CK en tejidos no cardíacos. Sin embargo, la isoforma CK-MB –que deriva fundamentalmente del miocardio, aunque se encuentra en concentraciones bajas en el músculo esquelético– es un indicador más específico de lesión cardíaca. La actividad de CK-MB empieza a aumentar a las 2-4 h del IM, alcanza el máximo a las 24-48 h y se normaliza en unas 72 h.
- Normalmente, en la circulación no se encuentran *TnI y TnT*; sin embargo, tras un IM agudo es posible detectar estas dos moléculas en 2-4 h con una concentración máxima a las 48 h; estas concentraciones permanecen elevadas durante 7-10 días. La persistencia de unas concentraciones altas de troponina permite diagnosticar un IM agudo mucho después de que la concentración de CK-MB se normalice. Tras la reperfusión, el pico de troponina y CK-MB se puede producir antes, debido a que la enzima se lava más rápidamente del tejido necrótico.

Consecuencias y complicaciones del infarto de miocardio

Se han conseguido extraordinarios avances a la hora de mejorar el pronóstico de los pacientes tras el IM agudo; la mortalidad intrahospitalaria global por IM es aproximadamente del 7-8%, de forma que los IM asociados a elevación del segmento ST (mortalidad aproximada del 10%) tienen una mortalidad superior a los que no presentan elevación (mortalidad del 6%). Por desgracia, la mortalidad extrahospitalaria es notablemente peor: un tercio de los pacientes con IMEST fallecen, en general, por una arritmia que tiene lugar durante la primera hora tras el comienzo de los síntomas, antes de recibir una atención médica adecuada. Esta estadística hace que el incremento de la frecuencia de enfermedad arterial coronaria en los países en vías de desarrollo con escasa dotación hospitalaria deba ser contemplado con especial preocupación.

Casi tres cuartas partes de los pacientes desarrollan una o más de las siguientes complicaciones tras un IM agudo (fig. 11.14):

- *Disfunción contráctil.* En general, los IM afectan a la función de bomba del ventrículo izquierdo en proporción al volumen de la lesión. En la mayor parte de los casos, se produce cierto grado de insuficiencia ventricular izquierda, que se traduce en hipotensión, congestión pulmonar y edema pulmonar. Tiene lugar un «fracaso de la bomba» grave *(shock cardiógeno)* en el 10% de los pacientes con un IM transmural y normalmente se asocia a infartos que lesionan el 40% o más del ventrículo izquierdo.
- *Disfunción del músculo papilar.* Aunque es infrecuente que los músculos papilares se rompan tras un IM, con frecuencia son disfuncionales y pueden contraerse mal debido a la isquemia, lo que provoca una insuficiencia mitral tras el infarto. Mucho tiempo después se produce una fibrosis de los músculos papilares con acortamiento de los mismos o una dilatación global del ventrículo, que también origina una insuficiencia de la válvula mitral.
- *Infarto del ventrículo derecho.* Aunque el infarto aislado del ventrículo derecho se produce solo en el 1-3% de los IM, el ventrículo derecho se afecta en las oclusiones de la ACD que producen un infarto de la parte posterior del tabique o el ventrículo izquierdo. En ambos casos, se suele producir insuficiencia del ventrículo derecho, con estasis de la sangre en la circulación venosa e hipotensión sistémica.
- *Rotura del miocardio.* La rotura complica el 1-5% de los IM pero, cuando aparece, con frecuencia resulta mortal. La rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo es la más frecuente y suele originar un hemopericardio y taponamiento cardíaco, que provocan la muerte con rapidez (v. fig. 11.14A). La rotura del tabique ventricular determina una CIV con un cortocircuito izquierda-derecha (v. fig. 11.14B) y la rotura del músculo papilar da lugar a una insuficiencia mitral grave (v. fig. 11.14C). La rotura se produce con mayor frecuencia a los 3-7 días del infarto, el momento del proceso de cicatrización en el que existe una lisis máxima del miocardio necrótico y gran parte del infarto se ha convertido en un tejido de granulación blando y friable. Entre los factores de riesgo de rotura de la pared libre se encuentran ser mayor de 60 años, tener un infarto de la pared anterior o lateral, ser mujer, no tener una hipertrofia del ventrículo izquierdo y que se trate del primer IM (dado que la cicatriz asociada a un IM previo suele limitar el riesgo de desgarro del miocardio).
- *Arritmias.* El IM determina irritabilidad miocárdica y alteraciones de la conducción que pueden provocar una muerte súbita. Aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollan algún tipo de alteración del ritmo y la incidencia es superior en el IMEST que en el IMSEST. Entre las arritmias asociadas a IM están el bloqueo cardíaco de grados variables (hasta llegar a la asistolia), las bradicardias, las taquiarritmias supraventriculares, las extrasístoles ventriculares o la taquicardia y la fibrilación ventriculares. El riesgo de arritmias graves (p. ej., fibrilación ventricular) es máximo durante la primera hora y posteriormente disminuye.
- *Pericarditis.* Los IM transmurales pueden provocar una pericarditis fibrinohemorrágica; esta es una manifestación del epicardio de la inflamación miocárdica de base (v. fig. 11.14D). Precedida por dolor torácico anterior y un roce de fricción pericárdico, típicamente la pericarditis aparece

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

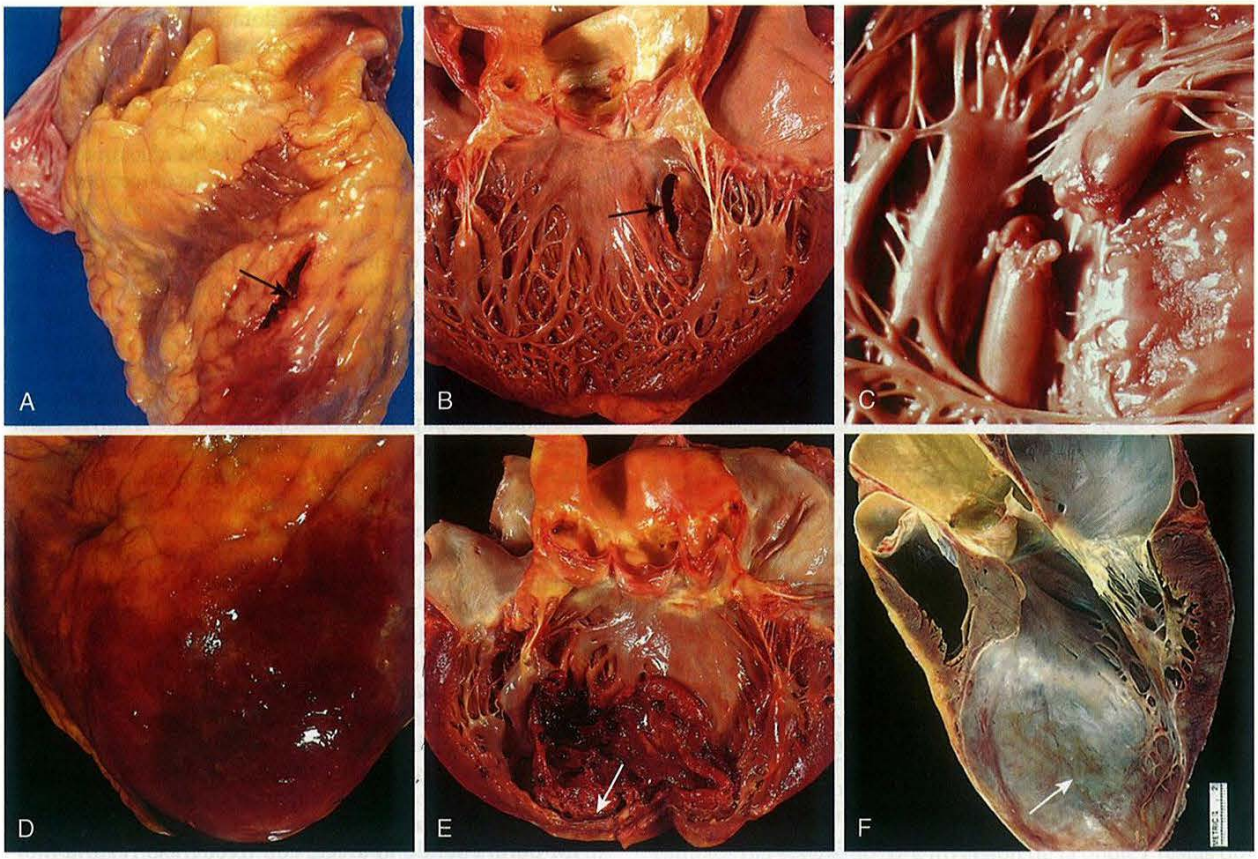


Figura 11.14 Complicaciones del infarto de miocardio. (A-C) Rotura cardíaca. (A) Rotura de la pared libre anterior *(flecha)*. (B) Rotura del tabique ventricular *(flecha)*. (C) Rotura del músculo papilar. (D) Pericarditis fibrinosa en la que en el epicardio se identifica una superficie hemorrágica e irregularmente engrosada que recubre un infarto agudo. (E) Expansión reciente de un infarto anteroapical con distensión y adelgazamiento de la pared *(flecha)* y un trombo mural. (F) Gran aneurisma apical en el ventrículo izquierdo *(flecha)*. *(A-E, reproducido con autorización a partir de Schoen FJ:* Interventional and surgical cardiovascular pathology: clinical correlations and basic principles, *Philadelphia, 1989, Saunders; F, por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)*

a los 2-3 días del infarto y se resuelve gradualmente en unos pocos días. En ocasiones, los infartos extensos o una inflamación pericárdica grave pueden ocasionar derrames amplios y organizarse para dar lugar a adherencias densas, que, finalmente, se manifiestan como una lesión constrictiva.

- *Dilatación de las cavidades.* Como el músculo necrótico se debilita, se puede producir una distensión, un adelgazamiento y una dilatación desproporcionados de la región del infarto (sobre todo en los anteroseptales).
- *Trombo mural.* En cualquier infarto, la combinación de una menor contractilidad del miocardio (que provoca estasis) con una dilatación de las cavidades y lesión del endocardio (que da lugar a una superficie trombógena) puede inducir una *trombosis mural* (v. fig. 11.14E) que culmine en una *tromboembolia* del lado izquierdo.
- *Aneurisma ventricular.* Los aneurismas del ventrículo son una complicación tardía, que suele deberse a un infarto transmural anteroseptal extenso, que se cura con aparición de un tejido cicatricial delgado en la pared (v. fig. 11.14F). Aunque los aneurismas ventriculares suelen dar origen a trombos murales, arritmias e insuficiencia cardíaca, no se rompen.
- *Insuficiencia cardíaca progresiva.* Se comenta más adelante en el apartado «Cardiopatía isquémica crónica».

El riesgo de aparición de complicaciones y el pronóstico general dependen del tamaño, de su localización y del tipo de infarto del que se trate (subendocárdico frente a transmural). Por tanto, los infartos transmurales extensos se asocian a un mayor riesgo de shock cardiógeno, arritmias e ICC tardía, y los pacientes con un IM transmural anterior son los que más riesgo presentan de rotura de la pared libre, expansión, aparición de aneurismas y formación de trombos murales. Por el contrario, los infartos transmurales posteriores se suelen complicar por un bloqueo de conducción, afectación del ventrículo derecho o ambos; cuando se produce la rotura del tabique ventricular en esta zona, resulta más difícil tratarlo. En general, los pacientes con infartos anteriores tienen peor pronóstico que los que sufren infartos posteriores. En el caso de un infarto subendocárdico, se pueden formar trombos sobre la superficie endocárdica, aunque la pericarditis, la rotura y los aneurismas son infrecuentes.

Además de la formación de cicatrices ya comentada, el resto del miocardio viable tratará de compensar la pérdida de masa contráctil. Las regiones no infartadas sufren una hipertrofia y dilatación; combinados con las cicatrices y con el adelgazamiento de las zonas infartadas, este conjunto de cambios se denominan *remodelado ventricular.* La hipertrofia compensadora inicial del miocardio no infartado aporta beneficios hemodinámicos. Sin embargo, es posible que el efecto adaptativo del remodelado se vea superado y la función ventricular se deteriore cuando se produzca la formación de un aneurisma ventricular.

El pronóstico a largo plazo de un IM depende de muchos factores, entre los que destacan, por su importancia, la calidad

booksmedicos.org

de la función ventricular izquierda y la gravedad de la estenosis ateroesclerótica de los vasos responsables de la perfusión del resto del miocardio viable. La mortalidad global durante el primer año es aproximadamente del 30% e incluye las muertes que ocurren antes de que el paciente llegue al hospital. Por tanto, la mortalidad anual de los pacientes que han sufrido un IM es del 3-4%.

Cardiopatía isquémica crónica

La CI crónica, llamada también miocardiopatía isquémica, corresponde a una insuficiencia cardíaca progresiva secundaria a una lesión isquémica del miocardio. En la mayoría de los casos, existen antecedentes de IM conocido. Tras un infarto previo, la CI crónica aparece cuando los mecanismos compensadores del miocardio residual (p. ej., hipertrofia) empiezan a fallar. En otros casos, una EAC grave puede ocasionar una disfunción miocárdica difusa e incluso microinfartos con fibrosis, sin episodios evidentes a nivel clínico de infarto franco.

La insuficiencia cardíaca de la CI es típicamente grave y en ocasiones está interrumpida por episodios de nueva angina o infarto. Las arritmias, la ICC y los IM intercurrentes explican la mayor parte de la morbimortalidad asociada.

MORFOLOGÍA

Los pacientes con una CI crónica muestran de forma típica dilatación e hipertrofia del ventrículo izquierdo, a menudo con áreas definidas de formación de cicatriz blanco-grisácea por los infartos cicatrizados previos. Siempre se reconoce una ateroesclerosis moderada a grave de las coronarias, en ocasiones con oclusión completa. En el endocardio suelen encontrarse engrosamientos fibrosos parcheados y trombos murales. Microscópicamente, destaca hipertrofia del miocardio, vacuolización difusa de los miocardiocitos subendocárdicos y fibrosis por infartos previos.

Células madre cardíacas

Dada la grave morbilidad asociada a la CI, existe un gran interés por analizar el posible uso de células madre cardíacas para sustituir al miocardio lesionado. Aunque la regeneración cardíaca está bien descrita en los metazoos (como tritones y pez cebra), clásicamente los miocitos cardíacos de los animales de órdenes superiores ha sido considerado una población de células posmitóticas sin capacidad de replicación. Sin embargo, cada vez se están acumulando más evidencias sobre la presencia de precursores de origen medular –junto con una población escasa de células madre residentes en el miocardio– capaces de repoblar el corazón de los mamíferos. Estas células expresan un cúmulo de marcadores de la superficie celular, que permiten su aislamiento y purificación e, igual que sucede con todas las demás células madres tisulares, su frecuencia es muy baja.

Además de su capacidad de autorrenovación, estas células madre cardíacas pueden dar origen a todas las estirpes celulares presentes en el miocardio. Tienen una baja capacidad de proliferación intrínseca, que es máxima en los neonatos y se reduce con la edad. Cabe destacar que el número de células madre y sus descendientes también aumenta tras las lesiones o la hipertrofia del miocardio, aunque de una forma limitada, dado que es evidente que los corazones que sufren un IM no experimentan ninguna recuperación significativa de la función en la zona necrótica. Sin embargo, la capacidad de estimular la proliferación de estas células *in vivo* resulta atractiva, ya que podría facilitar la recuperación de la función del miocardio tras un IM agudo o en la CI crónica. La expansión *ex vivo* y posterior administración de estas células tras un IM es otro campo de investigación activa. Por desgracia, en este sentido, los resultados, por ahora, han sido mucho menos prometedores.

RESUMEN

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

- En la inmensa mayoría de los casos, la isquemia cardíaca se debe a una ateroesclerosis coronaria; otras causas menos frecuentes son vasoespasmo, vasculitis y embolia.
- La isquemia cardíaca se produce por el desajuste entre la irrigación coronaria y las necesidades miocárdicas, y se manifiesta como una serie de síndromes distintos aunque solapados:
  - La *angina de pecho* es un dolor torácico de esfuerzo secundario a una perfusión inadecuada y normalmente se debe a una enfermedad ateroesclerótica que ocasiona una estenosis fija superior al 70% (la llamada «estenosis crítica»).
  - La *angina inestable* se caracteriza por un dolor cada vez más frecuente, que se agrava por un esfuerzo progresivamente menos importante e incluso llega a aparecer en reposo. Se debe a una erosión o rotura de una placa de ateroesclerosis que activa la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y la formación de un trombo mural, que no tiene por qué ser oclusivo.
  - El *infarto agudo de miocardio*, típicamente, se debe a una trombosis aguda tras la rotura de la placa; la mayor parte de ellos se producen en placas que no tenían una estenosis crítica previa.
  - La *muerte súbita de origen cardíaco* se debe, en general, a una arritmia mortal, habitualmente sin una lesión aguda del miocardio.
  - La *miocardiopatía isquémica* es una insuficiencia cardíaca progresiva secundaria a una lesión isquémica, ocasionada por un infarto previo o una isquemia crónica.
- La isquemia del miocardio conduce a la pérdida de función de los miocardiocitos en 1-2 min, pero produce la muerte solo después de 30-40 min. El infarto de miocardio se diagnostica en función de los síntomas, las alteraciones del electrocardiograma y la determinación de los biomarcadores séricos como las troponinas específicas cardíacas. Se necesitan de horas a días para que aparezcan los cambios macroscópicos e histológicos del infarto.
- Es posible modificar el infarto con algunas intervenciones terapéuticas (p. ej., trombólisis o endoprótesis), que recuperan el miocardio en riesgo, aunque también pueden ocasionar lesiones por reperfusión.
- Entre las complicaciones del infarto destacan la rotura del ventrículo o de los músculos papilares, la formación de aneurismas, los trombos murales, las arritmias, la pericarditis y la ICC.

ARRITMIAS

Los ritmos aberrantes se pueden iniciar en cualquier zona del sistema de conducción, desde el nódulo sinoauricular (SA) al miocardiocito individual; se suelen clasificar según se originen en la aurícula *(supraventriculares)* o en el miocardio ventricular. Las alteraciones de la conducción miocárdica pueden ser mantenidas o esporádicas *(paroxísticas)*. Pueden manifestarse como *taquicardia* (frecuencia cardíaca rápida); *bradicardia* (frecuencia cardíaca lenta); ritmo irregular con una contrac-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ción ventricular normal; despolarización caótica sin contracción ventricular funcional *(fibrilación ventricular)*, o ausencia total de actividad eléctrica *(asistolia)*. Los pacientes pueden no ser conscientes de la alteración del ritmo o percibir un «corazón que se acelera» o *palpitaciones* (ritmo irregular); la pérdida del gasto cardíaco adecuado en relación con una arritmia mantenida puede provocar mareo (casi síncope), pérdida de conciencia *(síncope)* o *muerte súbita de origen cardíaco* (v. más adelante).

La isquemia es la causa más frecuente de arritmias, por daño directo o dilatación de las cámaras cardíacas con trastorno secundario de la conducción de señales.

- Cuando se lesiona el nódulo SA (p. ej., *síndrome del seno enfermo*), otras fibras e incluso el nódulo auriculoventricular (AV) pueden asumir la función de marcapasos, pero a una frecuencia intrínseca muy inferior (que produce bradicardia).
- Si los miocardiocitos auriculares se vuelven «irritables» y se despolarizan de forma independiente y esporádica (como sucede en la dilatación auricular), las señales se transmitirán de forma variable a través del nódulo AV y esto generará una frecuencia cardíaca «irregularmente irregular» propia de la *fibrilación auricular.*
- Si el nódulo AV es disfuncional, se producen grados variables de *bloqueo cardíaco,* que van desde una simple prolongación del intervalo P-R en el ECG *(bloqueo de primer grado)* a una transmisión intermitente de la señal *(bloqueo de segundo grado)* e incluso una insuficiencia completa *(bloqueo de tercer grado).*

Algunos trastornos hereditarios (por suerte poco frecuentes) pueden ser también origen de arritmias. Es importante reconocerlos porque pueden alertar al médico sobre la necesidad de intervenir para prevenir una muerte súbita cardíaca (v. más adelante) en los sujetos y sus familiares. Algunos de estos trastornos se asocian a alteraciones anatómicas reconocibles (p. ej., malformaciones congénitas, miocardiopatía hipertrófica, prolapso de la válvula mitral). Sin embargo, otros trastornos hereditarios precipitan arritmias y muerte súbita sin una patología estructural cardíaca de base (los denominados «trastornos eléctricos primarios»). Estos síndromes solo se pueden diagnosticar con pruebas genéticas, que se realizan cuando existen antecedentes familiares o arritmias no mortales sin causa aparente. Las enfermedades más importantes de este grupo son las *canalopatías,* debidas a mutaciones en los genes necesarios para la función normal de los canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+}. Dado que los canales iónicos se encargan de la conducción de las corrientes eléctricas implicadas en la contracción del corazón, no resulta sorprendente que los defectos de estos canales sean origen de arritmias. El prototipo es el *síndrome del QT prolongado,* caracterizado por una prolongación del segmento ST en el ECG y proclividad a sufrir arritmias ventriculares malignas. Las mutaciones de diversos genes explican los casos de este síndrome, pero el más frecuente es *KCNQ1,* que reduce la corriente de potasio.

Muerte súbita cardíaca

La muerte súbita cardíaca (MSC) se define como una muerte inesperada por una arritmia mortal, como una asistolia o fibrilación ventricular mantenida. Aproximadamente cada año en EE. UU. unas 400.000 personas fallecen por MSC. La principal causa es la enfermedad arterial coronaria, que explica un 80-90% de los casos. Por desgracia, la MSC puede ser la primera manifestación de la CI. Es interesante recordar que la autopsia revela típicamente enfermedad ateroesclerótica grave sin evidencia de rotura aguda de la placa. Por tanto, en la inmensa mayoría de los casos no se encuentra un infarto de miocardio asociado; un 80-90% de los pacientes que padecen una MSC pero se reaniman con éxito no tienen evidencias enzimáticas o en el ECG de necrosis miocárdica, ¡aunque la causa sea una CI! Existen IM antiguos cicatrizados en un 40% de los casos.

En las víctimas de MSC más jóvenes son más frecuentes causas distintas de la ateroesclerosis, como las siguientes:

- Alteraciones hereditarias (canalopatías) o adquiridas del sistema de conducción cardíaco.
- Alteraciones congénitas de las arterias coronarias.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Miocarditis o sarcoidosis.
- Miocardiopatía dilatada o hipertrófica.
- Hipertensión pulmonar.
- Hipertrofia miocárdica. El aumento de la masa cardíaca es un factor de riesgo independiente de MSC; por eso, en las personas jóvenes que fallecen de forma súbita, incluidos los deportistas, la hipertrofia hipertensiva o un aumento de la masa cardíaca de causa no explicada es el único hallazgo patológico.

Aunque las lesiones isquémicas (u otros trastornos patológicos) pueden afectar de forma directa a los principales componentes del sistema de conducción, la mayor parte de los casos de arritmia mortal se desencadenan por la irritabilidad eléctrica del miocardio alejado del sistema de conducción.

El pronóstico de muchos pacientes con riesgo de MSC, incluidos los que presentan una CI crónica, mejora mucho cuando se implanta un marcapasos o desfibrilador cardioversor automático, que percibe los episodios de fibrilación ventricular y los contrarresta eléctricamente.

La figura 11.15 resume la relación entre la arteriopatía coronaria y las distintas evoluciones clínicas que se han comentado anteriormente.

RESUMEN

ARRITMIAS

- Las arritmias se pueden deber a cambios isquémicos o estructurales del sistema de conducción o a inestabilidad eléctrica de los miocardiocitos. En los corazones estructuralmente normales, las arritmias suelen ser secundarias a mutaciones en los canales iónicos, que provocan una repolarización o despolarización aberrante.
- La MSC se suele deber a una enfermedad coronaria que ocasiona isquemia. La irritabilidad del miocardio está provocada por una isquemia no mortal o por una fibrosis previa secundaria a una lesión del miocardio. Con menos frecuencia, la MSC se produce por la rotura aguda de una placa con trombosis, que ocasiona una arritmia y culmina con rapidez en la muerte.

CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

La cardiopatía hipertensiva es consecuencia del aumento de las demandas sobre el corazón generadas por la hipertensión, que genera sobrecarga de presión e hipertrofia ventricular. Como ya se comentó en el capítulo 10, la hipertensión es un trastorno frecuente asociado a una notable morbilidad y que afecta a muchos órganos, como el corazón, el encéfalo y los riñones. Los comentarios se centrarán ahora de forma específica en las principales complicaciones cardíacas de la hipertensión,

booksmedicos.org

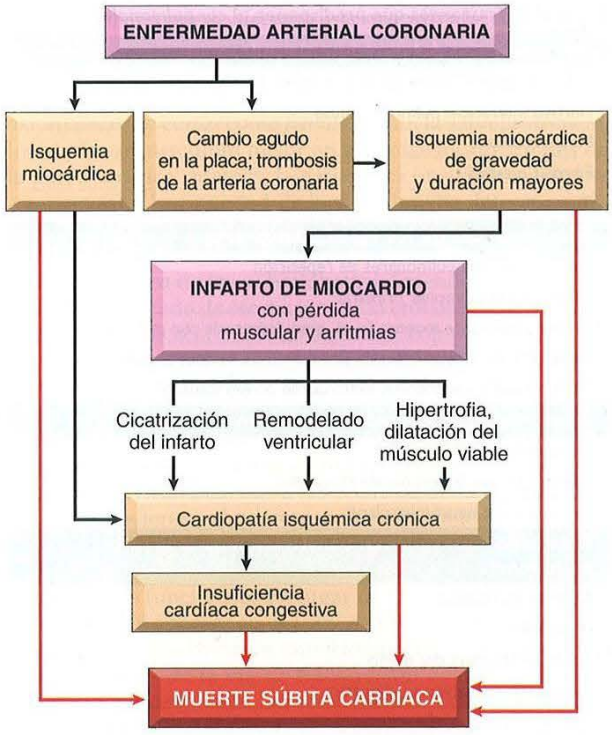


Figura 11.15 Vías en la progresión de la cardiopatía isquémica que muestran las relaciones entre la enfermedad arterial coronaria y sus principales secuelas.

que se relacionan con la sobrecarga de presión y con la hipertrofia ventricular. La hipertrofia de los miocardiocitos es una respuesta adaptativa frente a las sobrecargas de presión; la capacidad de adaptación del miocardio tiene limitaciones y, finalmente, la hipertensión mantenida puede ser causa de disfunción y dilatación cardíaca, con ICC e incluso muerte súbita. Aunque la cardiopatía hipertensiva suele afectar al lado izquierdo del corazón en relación con la hipertensión sistémica, la hipertensión pulmonar también puede ocasionar cambios hipertensivos del lado derecho –en el denominado *cor pulmonale*–.

Cardiopatía hipertensiva sistémica (del lado izquierdo)

Los criterios para diagnosticar una cardiopatía hipertensiva sistémica son: 1) hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de otras patologías cardiovasculares (p. ej., estenosis valvular), y 2) antecedentes o evidencia patológica de hipertensión. En el Framingham Heart Study se estableció de forma inequívoca que incluso la hipertensión leve (por encima de 140/90 mmHg) induce una hipertrofia ventricular izquierda si se mantiene suficiente tiempo. Aproximadamente el 25% de la población de EE. UU. presenta al menos este grado de hipertensión.

MORFOLOGÍA

Como se comentó anteriormente, la hipertensión sistémica ocasiona una sobrecarga de presión sobre el corazón y se asocia a cambios macroscópicos y microscópicos algo diferentes de los causados por una sobrecarga de volumen. La característica clave de la cardiopatía hipertensiva es una hipertrofia ventricular izquierda, que no suele asociarse a dilatación ventricular hasta fases muy tardías del proceso (fig. 11.16A). El peso del corazón puede superar los 500 g (lo normal para una persona de 60-70 kg es 320-360 g) y el grosor de la pared del ventrículo izquierdo puede ser mayor de 2 cm (lo normal es 1,2-1,4 cm). Con el tiempo, este incremento del grosor de la pared ventricular izquierda deriva en una rigidez que altera el llenado diastólico y puede ocasionar dilatación de la aurícula izquierda. En la cardiopatía hipertensiva sistémica de larga evolución que produce insuficiencia cardíaca congestiva normalmente el ventrículo izquierdo hipertrófico se encuentra dilatado.

Microscópicamente, el diámetro transversal de los miocardiocitos aumenta y se observa un llamativo aumento de tamaño nuclear con hipercromatismo («núcleos en vagón de carga») y fibrosis intercelular (v. fig. 11.1D).

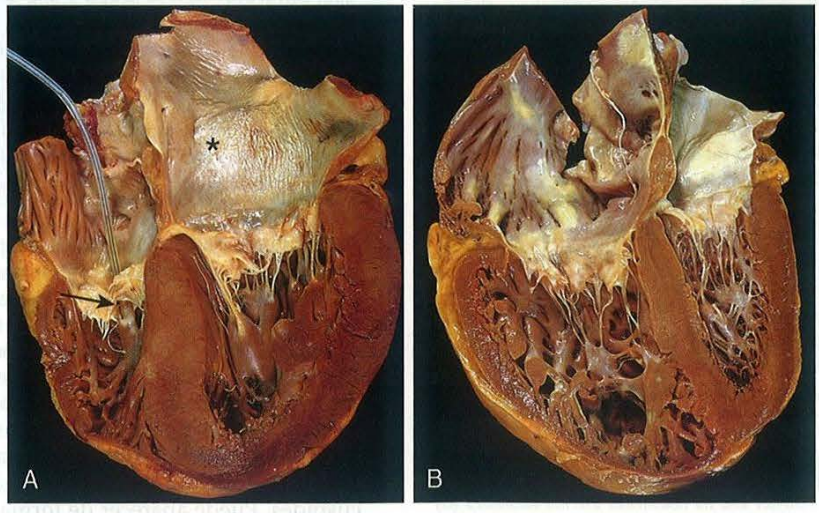


Figura 11.16 Cardiopatía hipertensiva. (A) Cardiopatía sistémica (del lado izquierdo). Se aprecia un marcado engrosamiento concéntrico de la pared ventricular izquierda, con reducción del calibre luminal. El ventrículo y la aurícula izquierdos quedan situados a la *derecha* en esta imagen de las cuatro cavidades del corazón. De forma incidental, se distingue un marcapasos en el ventrículo derecho *(flecha)*. Obsérvense también la dilatación de la aurícula izquierda *(asterisco)* por la rigidez del ventrículo izquierdo y las alteraciones en la relajación diastólica, que inducen una sobrecarga de volumen auricular. (B) *Cor pulmonale* crónico. El ventrículo derecho *(mostrado a la izquierda)* está muy dilatado e hipertrofiado con una pared libre engrosada y trabéculas hipertróficas. La forma y el volumen del ventrículo izquierdo quedan distorsionados por el aumento de tamaño del ventrículo derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Características clínicas

La cardiopatía hipertensiva compensada es asintomática y solo se sospecha cuando se descubre un aumento de la presión arterial en la exploración física habitual o bien si se encuentran datos de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG o en el ecocardiograma. Algunos pacientes son diagnosticados cuando desarrollan una fibrilación auricular (secundaria a la hipertrofia de la aurícula izquierda) y/o ICC. Los mecanismos mediante los cuales la hipertensión ocasiona insuficiencia cardíaca no se comprenden del todo; parece que los miocardiocitos hipertróficos no consiguen una contracción eficiente, posiblemente por alteraciones estructurales en los sarcómeros recién ensamblados y porque la irrigación resulta inadecuada para satisfacer las exigencias de la mayor masa muscular. Según la gravedad y la duración del trastorno, la causa de la hipertensión y el grado de control terapéutico, los pacientes pueden: 1) vivir un tiempo normal y morir por causas no relacionadas; 2) desarrollar una CI porque los efectos de la hipertensión potencian la ateroesclerosis coronaria; 3) experimentar lesiones renales o sufrir un ictus cerebrovascular, o 4) presentar una insuficiencia cardíaca congestiva. También muestran un aumento del riesgo de MSC. El control eficaz de la hipertensión permite prevenir o incluso conseguir la regresión de la hipertrofia cardíaca, con sus riesgos asociados.

Cardiopatía hipertensiva pulmonar: *cor pulmonale*

El *cor pulmonale* (corazón pulmonar) consiste en la hipertrofia y la dilatación del ventrículo derecho –a menudo asociadas a insuficiencia cardíaca derecha– secundarias a una hipertensión pulmonar atribuible a un trastorno primario del parénquima o de los vasos pulmonares (tabla 11.3). La dilatación y la hipertrofia del ventrículo derecho debida a una insuficiencia ventricular izquierda (o a una cardiopatía congénita) son mucho más frecuentes, aunque quedan excluidas de esta definición.

La aparición del *cor pulmonale* puede ser aguda, como sucede en la embolia pulmonar, o lenta e insidiosa en el contexto de una sobrecarga prolongada de presiones en pacientes con una enfermedad vascular o parenquimatosa pulmonar crónica (v. tabla 11.3).

Tabla 11.3 Trastornos que predisponen al *cor pulmonale*

Enfermedades del parénquima pulmonar
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fibrosis intersticial pulmonar difusa
Neumoconiosis
Fibrosis quística
Bronquiectasias
Enfermedades de los vasos pulmonares
Tromboembolias pulmonares de repetición
Hipertensión pulmonar primaria
Arteritis pulmonar extensa (p. ej., granulomatosis con polivasculitis)
Obstrucción vascular inducida por fármacos, toxinas o radiación
Microembolias pulmonares extensas de origen tumoral
Trastornos que afectan al movimiento torácico
Cifoescoliosis
Obesidad grave (síndrome de Pickwick)
Enfermedades neuromusculares
Trastornos que inducen constricción de la arteria pulmonar
Acidosis metabólica
Hipoxemia
Apnea obstructiva del sueño
Hipoventilación alveolar idiopática

MORFOLOGÍA

En general, en el ***cor pulmonale* agudo** solo aparece dilatado el ventrículo derecho; cuando una embolia provoca una muerte súbita, el corazón puede incluso tener un tamaño normal. El ***cor pulmonale* crónico** se caracteriza por hipertrofia ventricular derecha (con frecuencia también auricular derecha). En los casos extremos, el grosor del ventrículo derecho puede ser comparable o incluso superior al del ventrículo izquierdo (fig. 11.16B). Cuando aparece una insuficiencia ventricular, es frecuente que el ventrículo y la aurícula derechos estén dilatados. Dado que el *cor pulmonale* crónico se asocia a una hipertensión pulmonar, las arterias pulmonares suelen presentar placas de ateroma y otras lesiones, que indican una elevación prolongada de la presión.

RESUMEN

CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

- La cardiopatía hipertensiva puede afectar al ventrículo derecho o al izquierdo; cuando se afecta el lado derecho, el trastorno se suele deber a una enfermedad pulmonar primaria y se llama *cor pulmonale*. La elevación de las presiones induce hipertrofia de miocardiocitos y fibrosis intersticial, lo que aumenta el grosor y la rigidez de la pared.
- La sobrecarga crónica de presión en la hipertensión sistémica determina una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, que, con frecuencia, se asocia a una dilatación de la aurícula izquierda secundaria a las alteraciones del llenado diastólico del ventrículo. La sobrecarga persistente de presión puede ocasionar una insuficiencia ventricular sin dilatación.
- El *cor pulmonale* se debe a una hipertensión pulmonar asociada a trastornos parenquimatosos o vasculares pulmonares primarios. Es típica la hipertrofia del ventrículo y de la aurícula derechos; puede aparecer también dilatación cuando el corazón fracasa.

VALVULOPATÍA CARDÍACA

La valvulopatía puede cursar con estenosis o insuficiencia (incompetencia o regurgitación) o ambas.

- La *estenosis* es la incapacidad de una válvula de abrirse por completo, con la consiguiente obstrucción al flujo anterógrado. La estenosis valvular casi siempre se debe a una alteración primaria de las cúspides a una alteración primaria de las cúspides por un proceso crónico (p. ej., calcificación o cicatrización de las valvas).
- La *insuficiencia* es consecuencia del cierre incompleto de la válvula, lo que permite la regurgitación (reflujo) de la sangre. La insuficiencia valvular puede ser secundaria a una enfermedad intrínseca de las cúspides valvulares (p. ej., endocarditis) o a la rotura de sus estructuras de soporte (p. ej., aorta, anillo mitral, cuerdas tendinosas, músculos papilares o pared libre del ventrículo) sin una lesión primaria de las cúspides. Puede aparecer de forma abrupta, como en la rotura de las cuerdas, o más insidiosa, como consecuencia de la cicatrización y de la retracción de las valvas.

La estenosis o la insuficiencia pueden aparecer por separado o de forma simultánea en la misma válvula.

booksmedicos.org

La valvulopatía puede afectar a una sola válvula (con más frecuencia, la mitral) o a más de una. El flujo turbulento a través de las válvulas enfermas provoca un tono cardíaco anómalo, que se llama *soplo;* las lesiones graves pueden incluso palparse externamente y cursar como *frémito*. Según la válvula afectada, los soplos se auscultan mejor en distintas localizaciones de la pared torácica; además, la naturaleza (insuficiencia frente a estenosis) y la gravedad de la valvulopatía determinan la calidad y el momento de aparición de los soplos (p. ej., soplos sistólicos ásperos o diastólicos suaves).

El pronóstico de las valvulopatías depende de la válvula afectada, del grado de afectación, de la cronología de su desarrollo y de la eficacia de los mecanismos compensadores. Por ejemplo, una destrucción rápida de una cúspide de la válvula aórtica secundaria a una infección puede ser el origen de una insuficiencia masiva con insuficiencia cardíaca de aparición abrupta. Por el contrario, una estenosis reumática de la válvula mitral suele evolucionar a lo largo de años y sus efectos clínicos se toleran bien hasta fases tardías de la enfermedad.

Las alteraciones valvulares pueden ser congénitas o adquiridas. La forma más frecuente de valvulopatía congénita, con gran diferencia, es la *válvula aórtica bicúspide,* que contiene solo dos cúspides funcionales en lugar de las tres normales; esta malformación aparece en el 1-2% de todos los nacidos vivos y se ha asociado a distintas mutaciones, como las que afectan a las proteínas de la vía de transmisión de señales Notch. Las dos cúspides tienen tamaños distintos y la más grande presenta un *rafe* en la línea media secundario a una separación incompleta de las cúspides (v. fig. 11.17B). Las válvulas aórticas bicúspides no suelen presentar estenosis ni insuficiencia en los primeros momentos de la vida, pero muestran una tendencia mayor a sufrir una calcificación degenerativa precoz y progresiva lo que da lugar a estenosis (v. más adelante).

La tabla 11.4 resume las causas más importantes de las valvulopatías adquiridas. Las estenosis adquiridas de las válvulas aórtica y mitral representan aproximadamente dos terceras partes de todas las valvulopatías.

Tabla 11.4 Etiología de la valvulopatía cardíaca adquirida

Valvulopatía mitral	Valvulopatía aórtica
Estenosis mitral	**Estenosis aórtica**
Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática)	Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Estenosis calcificante de la válvula aórtica de origen senil Calcificación de válvulas con malformaciones congénitas
Insuficiencia mitral	**Insuficiencia aórtica**
Alteraciones de las valvas y las comisuras Cicatrización postinflamatoria Endocarditis infecciosa Prolapso de la válvula mitral Fibrosis valvular inducida por fenfluramina-fentermina Alteraciones del aparato tensor Rotura del músculo papilar Disfunción del músculo papilar (fibrosis) Rotura de las cuerdas tendinosas Alteraciones de la cavidad ventricular izquierda y/o del anillo Hipertrofia ventricular izquierda (miocarditis, miocardiopatía dilatada) Calcificación del anillo mitral	Valvulopatía intrínseca Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Endocarditis infecciosa Enfermedades aórticas Dilatación aórtica degenerativa Aortitis sifilítica Espondilitis anquilosante Artritis reumatoidea Síndrome de Marfan

Datos tomados de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves, *Hum Pathol* 18:558, 1987.

Valvulopatía degenerativa

El término *valvulopatía degenerativa* se emplea para describir los cambios que afectan a la integridad de la MEC valvular. Entre estos cambios degenerativos se encuentran los siguientes:

- *Calcificaciones,* que pueden localizarse en las cúspides (típicas de la válvula aórtica) (fig. 11.17A y B) o el anillo (en la válvula mitral) (fig. 11.17C y D). La calcificación del anillo mitral suele ser asintomática, salvo que atrape el sistema de conducción adyacente.
- *Alteraciones de la MEC.* En algunos casos se observa un aumento de los proteoglucanos y una reducción del colágeno fibrilar y de la elastina *(degeneración mixomatosa);* en otros, la válvula desarrolla fibrosis y cicatrices.
- *Cambios en la producción de metaloproteinasas de matriz o sus inhibidores.*
- Posiblemente los *cambios degenerativos de las válvulas cardíacas* formen parte inevitable del proceso de envejecimiento relacionados con el repetido estrés mecánico al que se ven sometidas las válvulas, ya que laten 40 millones de veces al año, y en cada apertura y cierre normales se necesita una notable deformación de la válvula.

Estenosis calcificada de la aorta

La degeneración calcificante de la aorta es la causa más frecuente de estenosis aórtica. En la mayor parte de los casos, la degeneración calcificante es asintomática y se detecta de forma casual al identificar las calcificaciones en una radiografía de tórax

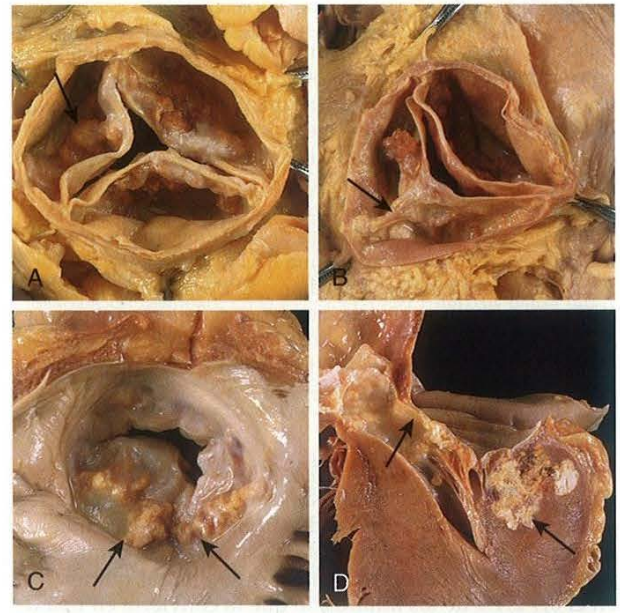


Figura 11.17 Degeneración valvular calcificada. (A) Estenosis aórtica calcificada de una válvula previamente normal (vista desde la parte superior de la válvula). Las masas nodulares de calcio se apilan dentro de los senos de Valsalva *(flecha).* Obsérvese la ausencia de fusión de las comisuras, igual que sucede en la estenosis de origen reumático de la válvula aórtica (v. fig. 11.19C). (B) Estenosis aórtica calcificada en una válvula bicúspide congénita. Una de las cúspides presenta una fusión parcial en el centro, llamada *rafe (flecha).* (C y D) Calcificación mitral, con nódulos calcificados dentro del anillo (margen de inserción) de las valvas mitrales *(flechas).* (C) Imagen auricular izquierda. (D) Sección que muestra que la calcificación se extiende hacia el miocardio subyacente. La afectación de las estructuras adyacentes cerca del tabique interventricular puede comprimir el sistema de conducción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

rutinaria o durante la autopsia. En otros pacientes, la esclerosis y/o la calcificación de la válvula son lo bastante graves para ocasionar estenosis y obligar a la cirugía. La incidencia de estenosis calcificante de la aorta aumenta al mismo ritmo que lo hace la longevidad. En las válvulas anatómicamente normales se empieza a manifestar típicamente en pacientes que se encuentran en la octava o novena décadas de la vida, pero en las válvulas aórticas bicúspides el proceso debuta mucho antes (a menudo en pacientes de 40-50 años).

Aunque con frecuencia se invoca a los sencillos procesos de «desgaste» asociados al envejecimiento para explicar el proceso, la fibrosis y la calcificación de las cúspides pueden considerarse como los equivalentes valvulares a la arterioesclerosis por envejecimiento. Por tanto, se ha propuesto que las lesiones crónicas secundarias a la hiperlipidemia, la hipertensión, la inflamación y otros factores implicados en la ateroesclerosis contribuyen a los cambios degenerativos valvulares, aunque no se cuenta con evidencias.

MORFOLOGÍA

La característica de la estenosis calcificada de la aorta son masas cálcicas apiladas en la vertiente del flujo de las cúspides; protruyen hacia los senos de Valsalva y dificultan de forma mecánica la apertura de la válvula (v. fig. 11.17A y B); la fusión de las comisuras (que suele indicar inflamación previa) no es un dato típico de la estenosis degenerativa de la válvula aórtica, aunque las cúspides pueden sufrir una fibrosis secundaria con engrosamiento. Un estadio previo sin repercusiones hemodinámicas del proceso de calcificación se llama *esclerosis de la válvula aórtica.*

Características clínicas

En la enfermedad grave, los orificios valvulares pueden verse comprometidos hasta un 70-80% (desde un área normal de unos 4 cm^2). El gasto cardíaco se mantiene solo gracias a una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, y la obstrucción crónica al flujo de salida puede ocasionar presiones ventriculares izquierdas de 200 mmHg o incluso mayores. El miocardio hipertrófico muestra tendencia a la isquemia y se puede presentar una angina. Las disfunciones diastólica y sistólica coexisten y determinan una ICC y, finalmente, se observa una descompensación cardíaca. El desarrollo de angina, ICC o síncope en una estenosis aórtica refleja el agotamiento de la hiperfunción compensadora del corazón e indica un mal pronóstico; si no se procede a intervenir quirúrgicamente, el 50-80% de los pacientes fallecerán a los 2-3 años.

Válvula mitral mixomatosa

En la *degeneración mixomatosa de la válvula mitral,* una o las dos valvas de la válvula mitral aparecen «distendidas» y sufren *prolapso,* de forma que retroceden hacia la aurícula izquierda durante la sístole. El *prolapso de la válvula mitral* primaria es una variante de degeneración mixomatosa mitral, que aparece en el 0,5-2,4% de los adultos, lo que la convierte en una de las formas más frecuentes de valvulopatía cardíaca, de forma que las mujeres se afectan casi siete veces más que los hombres. Por el contrario, la degeneración mitral mixomatosa secundaria afecta a ambos sexos por igual y puede aparecer en cualquiera de las circunstancias en que se produce insuficiencia mitral por cualquier otra causa (p. ej., CI).

Patogenia

La base de la degeneración mixomatosa primaria de la válvula mitral se desconoce. Sin embargo, parece probable que exista un defecto intrínseco de base (posiblemente sistémico) de la síntesis o del remodelado del tejido conjuntivo. Por este motivo, la degeneración mixomatosa de la válvula mitral es una característica frecuente en el síndrome de Marfan (secundario a mutaciones de la *fibrilina 1;* v. capítulo 7) y, en ocasiones, se describe en otros trastornos del tejido conjuntivo. En algunos pacientes con una enfermedad primaria es posible encontrar otros datos sugestivos de alteraciones estructurales sistémicas en el tejido conjuntivo, como escoliosis y elevación del arco palatino. Algunos defectos sutiles en las proteínas estructurales (o las células responsables de su síntesis) pueden determinar que los tejidos conjuntivos ricos en microfibrillas y elastinas (p. ej., válvulas cardíacas) sometidos a estrés hemodinámico elaboren una MEC defectuosa. Los cambios mixomatosos secundarios posiblemente se produzcan por lesiones de los miofibroblastos valvulares, en relación con una alteración crónica de las fuerzas hemodinámicas.

MORFOLOGÍA

La degeneración mixomatosa de la válvula mitral se caracteriza por la forma de globo de las valvas mitrales (fig. 11.18). Las valvas afectadas están aumentadas de tamaño, son redundantes, están engrosadas y son elásticas; las cuerdas tendinosas suelen estar alargadas y adelgazadas y, en ocasiones, se rompen. En los pacientes con una valvulopatía primaria es frecuente que se afecte también la válvula tricúspide (20-40% de los casos); es menos habitual que se afecten las válvulas aórtica y pulmonar. El cambio esencial que muestra el estudio histológico es un adelgazamiento de una capa de la válvula llamada **fibrosa,** de la que depende la integridad estructural valvular y que se asocia a una ampliación de la capa **esponjosa** media por aumento del depósito de material mixomatoso (mucoide). Estos cambios aparecen también cuando la degeneración mixomatosa se debe a un defecto intrínseco de la MEC (primario) o a una insuficiencia secundaria a otros procesos etiológicos (p. ej., disfunción isquémica).

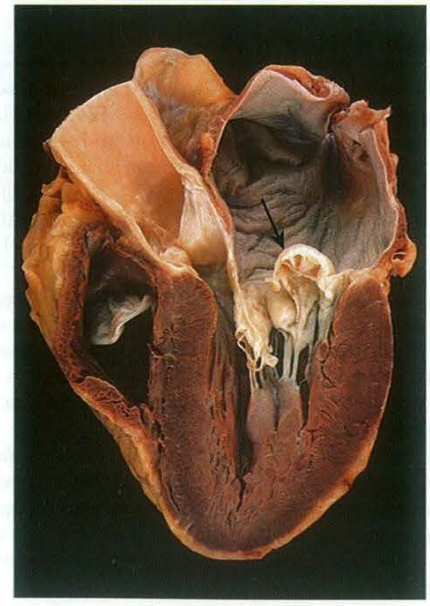


Figura 11.18 Degeneración mixomatosa de la válvula mitral. Se aprecia una llamativa protrusión con forma de capucha, con prolapso de la valva posterior de la válvula mitral *(flecha)* hacia la aurícula izquierda; la aurícula también aparece dilatada, lo que refleja una insuficiencia valvular de larga evolución con sobrecarga de volumen. El ventrículo izquierdo queda situado a la *derecha* en esta imagen de las cuatro cavidades. *(Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)*

booksmedicos.org

Características clínicas

La mayor parte de los pacientes son asintomáticos y la alteración valvular se identifica de forma incidental. En una minoría de los casos, el paciente refiere palpitaciones, disnea o dolor torácico atípico. La auscultación pone de manifiesto un clic mesosistólico, que se debe a la tensión abrupta que sufren las valvas redundantes de la válvula y las cuerdas tendinosas cuando la válvula trata de cerrarse; a veces aparece un soplo de insuficiencia. Aunque en la mayor parte de los casos la historia natural y la evolución clínica son benignas, aproximadamente el 3% de los pacientes desarrollan complicaciones, como una insuficiencia mitral con repercusión hemodinámica e ICC, sobre todo si se produce la rotura de las cuerdas o de las valvas de la válvula. Los pacientes con una degeneración mixomatosa primaria tienen un mayor riesgo de sufrir una endocarditis infecciosa (v. más adelante), así como una MSC por arritmias ventriculares. En raras ocasiones se producen ictus u otros infartos sistémicos por embolias asociadas a los trombos que se forman en la aurícula izquierda.

Valvulopatía reumática

La fiebre reumática es una enfermedad inflamatoria multisistémica de mecanismo inmunitario, aguda y que aparece tras la infección por estreptococos β-hemolíticos del grupo A (suele ser una faringitis, pero en ocasiones la infección afecta a otras localizaciones, como la piel). La *cardiopatía reumática* es la manifestación cardíaca de la fiebre reumática y se asocia a inflamación de todas las zonas del corazón, aunque la inflamación y la cicatrización de las válvulas determinan las consecuencias clínicas más importantes.

La valvulopatía suele causar una estenosis mitral fibrosante con deformidad valvular; de hecho, la cardiopatía reumática es, básicamente, la *única* causa de estenosis mitral adquirida. La incidencia de fiebre reumática (y también de cardiopatía reumática) ha disminuido de forma notable en muchas regiones del mundo occidental en estas últimas décadas, algo que se debe a una combinación de mejores condiciones socioeconómicas, a un diagnóstico y tratamiento más rápidos de la faringitis estreptocócica y a la reducción fortuita (e inexplicada) de la virulencia de muchas cepas de estreptococos del grupo A. A pesar de todo, en los países en vías de desarrollo y en áreas urbanas de bajo nivel económico de EE. UU., la fiebre reumática y la cardiopatía reumática siguen constituyendo importantes problemas de salud pública.

Patogenia

La fiebre reumática aguda es una reacción de hipersensibilidad que clásicamente se ha atribuido a anticuerpos frente a las moléculas de los estreptococos del grupo A y que experimentan reacciones cruzadas con antígenos miocárdicos del huésped (v. también capítulo 5). En concreto, los anticuerpos frente a las proteínas M de algunas cepas de estreptococos se ligan a las proteínas del miocardio y a las válvulas cardíacas, y ocasionan lesiones por activación del complemento y de las células que expresan el receptor Fc (incluidos los macrófagos). Los linfocitos T CD4+ que reconocen los péptidos de los estreptococos pueden dar lugar a reacciones cruzadas con los antígenos del huésped e inducir respuestas inflamatorias mediadas por citocinas. El retraso característico de 2-3 semanas en la aparición de los síntomas tras la infección se explica por el tiempo necesario para generar una respuesta inmunitaria: los estreptococos no se identifican en estas lesiones. Dado que solo una minoría pequeña de los pacientes infectados desarrollan la fiebre reumática (se estima que el 3%), es probable que la susceptibilidad genética determine la aparición de una respuesta inmunitaria cruzada. Las lesiones fibróticas deformantes son la consecuencia predecible de la curación y de la cicatrización asociadas a la resolución de la inflamación aguda.

MORFOLOGÍA

La **fiebre reumática aguda** se caracteriza por focos inflamatorios definidos en distintos tejidos. Las lesiones inflamatorias del miocardio –llamadas **cuerpos de Aschoff**– son patognomónicas de la fiebre reumática (fig. 11.19B); se trata de colecciones de linfocitos (sobre todo T), con células plasmáticas aisladas y macrófagos rechonchos activados, conocidos como **células de Anitschkow** asociados con zonas de necrosis fibrinoide. Las células de Anitschkow tienen abundante citoplasma y núcleos con cromatina condensada en el centro formando un lazo delicado y ondulante (se denominan «células en oruga»). Durante la fiebre reumática aguda, es posible identificar cuerpos de Aschoff en cualquiera de las tres capas del corazón –pericardio, miocardio o endocardio (incluidas las válvulas)–. Por eso se dice que la fiebre reumática ocasiona una pancarditis, con las siguientes características destacadas:

- Puede existir un exudado fibrinoso en el pericardio, que, en general, se resuelve sin secuelas.
- La afectación del miocardio –miocarditis– adopta la forma de cuerpos de Aschoff aislados en el seno del tejido conjuntivo intersticial.
- La afectación valvular ocasiona necrosis fibrinoide con depósitos de fibrina que siguen las líneas de cierre (fig. 11.19A) y forma vegetaciones de 1-2 mm **–verrugas–** con escasas alteraciones de la función cardíaca.

La **cardiopatía reumática crónica** se caracteriza por la organización de la inflamación aguda y la consiguiente cicatrización. Los cuerpos de Aschoff son sustituidos por una cicatriz fibrosa, de forma que estas lesiones no se suelen encontrar en la enfermedad crónica. Lo más característico es el engrosamiento y la retracción permanentes de las cúspides y de las valvas de la válvula. Clásicamente, las válvulas mitrales muestran **engrosamiento de las valvas, fusión y acortamiento de las comisuras, y engrosamiento y fusión de las cuerdas tendinosas** (fig. 11.19C-E). La formación de puentes entre las comisuras valvulares y la calcificación da lugar a una estenosis con forma de «ojal» o «boca de pez» (v. fig. 11.19C). El estudio histológico muestra neovascularización (evidente en la figura 11.19D) y fibrosis difusa que oblitera la arquitectura valvular normal.

La consecuencia funcional más importante de la cardiopatía reumática es la **estenosis y la regurgitación valvulares,** aunque suele predominar la primera. La afectación es exclusiva de la válvula mitral en el 70% de los casos y en otro 25% se asocia afectación mitral y aórtica; la válvula tricúspide se suele afectar con menos frecuencia (y de forma menos intensa), mientras que la válvula pulmonar está afectada con menos frecuencia. Cuando la estenosis mitral es importante, se produce una dilatación progresiva de la aurícula izquierda por la sobrecarga de presión, lo que da lugar a una fibrilación auricular. La combinación de dilatación y fibrilación representa un sustrato fértil para la trombosis y es frecuente que se formen grandes trombos murales. La congestión venosa pasiva de larga evolución determina los cambios vasculares y parenquimatosos pulmonares, típicos de la insuficiencia cardíaca izquierda. Con el tiempo, esto provoca una hipertrofia ventricular derecha con insuficiencia en esta zona. En la estenosis mitral pura, el ventrículo izquierdo suele ser normal.

Características clínicas

La fiebre reumática aguda suele afectar a niños; la principal manifestación clínica es una carditis. A pesar de todo, apro-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

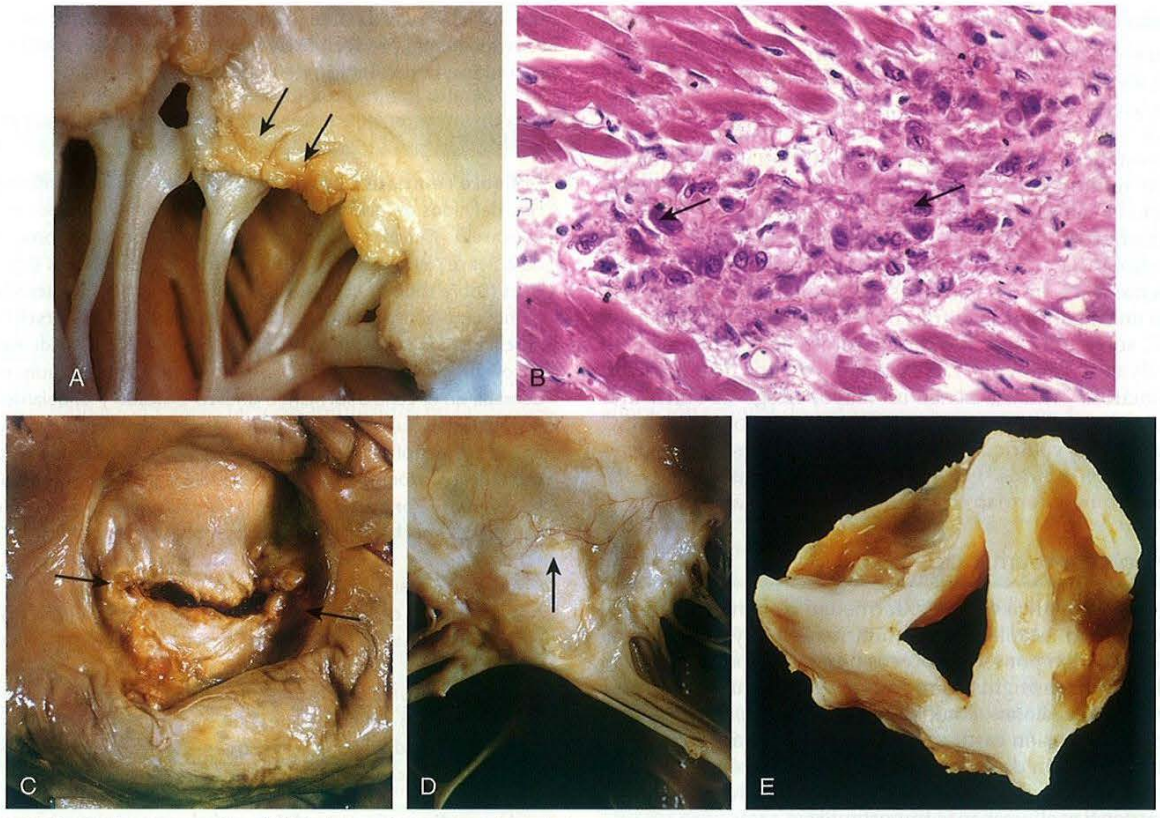


Figura 11.19 Cardiopatía reumática. (A) Valvulitis aguda reumática de la válvula mitral superpuesta a una cardiopatía reumática crónica. Se reconocen pequeñas vegetaciones (verrugas) a lo largo de la línea de cierre de la valva de la válvula mitral *(flechas)*. Los episodios previos de valvulitis reumática han ocasionado un engrosamiento fibroso con fusión de las cuerdas tendinosas. (B) Aspecto microscópico de un cuerpo de Aschoff en una carditis reumática aguda; existe necrosis central asociada a una acumulación delimitada de células inflamatorias mononucleares, entre las que se encuentran algunos macrófagos activados con llamativos nucléolos y una cromatina ondulada central (en oruga) *(flechas)*. (C y D) Estenosis mitral con engrosamiento fibroso difuso y distorsión de las valvas de la válvula, fusión de las comisuras *(flechas)* y engrosamiento con acortamiento de las cuerdas tendinosas. Se reconoce una marcada dilatación de la aurícula izquierda, vista desde la parte superior de la válvula (C). (D) Valva anterior de una válvula mitral reumática abierta; obsérvese la neovascularización *(flecha)*. (E) Pieza de resección quirúrgica de una estenosis reumática de la válvula aórtica, en la que se aprecian engrosamiento y distorsión de las cúspides con fusión de las comisuras. *(E, tomado de Schoen FJ, St John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease,* Hum Pathol *18:568, 1967.)*

ximadamente el 20% de los primeros ataques aparecen en adultos y el rasgo predominante será la artritis. Los síntomas se observan en todos los grupos de edad unas 2-3 semanas después de la infección por estreptococos y vienen anunciados por fiebre y una poliartritis migratoria –que suele afectar a una articulación grande después de otra con aparición de dolor y tumefacción durante unos días y posterior resolución de forma espontánea sin ninguna discapacidad residual–. Aunque cuando aparecen los síntomas los cultivos son negativos para el estreptococo, en general, los títulos de anticuerpos séricos frente a uno o más antígenos del estreptococo (p. ej., estreptolisina O o ADNasa) suelen estar aumentados. Entre los signos clínicos de carditis se encuentran el roce de fricción pericárdico y las arritmias; la miocarditis puede ser tan grave que se produzca una dilatación cardíaca con insuficiencia funcional de la válvula mitral e ICC. A pesar de todo, menos del 1% de los pacientes fallecen por fiebre reumática aguda.

El diagnóstico de fiebre reumática aguda se establece a partir de la demostración serológica de infección previa por estreptococos asociada a dos o más de los *criterios de Jones:* 1) carditis; 2) poliartritis migratoria de las articulaciones grandes; 3) nódulos subcutáneos; 4) exantema eritematoso anular (eritema marginado) de la piel, y 5) corea de Sydenham, un trastorno neurológico caracterizado por movimientos rápidos involuntarios y sin sentido (el llamado *baile de San Vito*). Una serie de criterios menores, como fiebre, artralgias, cambios en el ECG o aumento de los reactantes de fase aguda, permiten también confirmar el diagnóstico.

Tras el ataque inicial y la aparición de memoria inmunitaria, los pacientes resultan cada vez más vulnerables a la reactivación de la enfermedad cuando se vuelven a infectar por estreptococos. La carditis suele empeorar con cada recaída y las lesiones se acumulan. Sin embargo, la *carditis reumática crónica* no se suele manifestar clínicamente hasta años o incluso décadas después del episodio inicial de fiebre reumática. En ese momento, los signos y los síntomas de la valvulopatía dependerán de la válvula cardíaca afectada. Además de distintos soplos cardíacos, hipertrofia y dilatación del corazón e ICC, los pacientes con una cardiopatía reumática crónica suelen presentar arritmias (sobre todo fibrilación auricular asociada a una estenosis mitral) y complicaciones tromboembólicas por trombos murales auriculares. Además, las válvulas cicatrizadas y deformadas suelen ser más susceptibles al desarrollo de una endocarditis infecciosa. El pronóstico a largo plazo es muy variable. En algunos casos se produce un ciclo inexorable de deformidad valvular, con la consiguiente alteración hemodinámica, que induce una mayor fibrosis deformante. La reparación o sustitución quirúrgica de

booksmedicos.org

las válvulas enfermas –valvuloplastia mitral– ha mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con una cardiopatía reumática.

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana de las válvulas o del endocardio mural cardíaco que provoca *vegetaciones* constituidas por restos trombóticos y gérmenes, a menudo asociadas a la destrucción del tejido cardíaco subyacente. La aorta, los sacos de aneurismas, otros vasos y las prótesis se pueden infectar también. Aunque los hongos, las rickettsias (responsables de la fiebre Q) y las clamidias pueden producir endocarditis, la inmensa mayoría de los casos se deben a bacterias extracelulares.

La endocarditis infecciosa se clasifica en *aguda* y *subaguda*, en función del momento de aparición y de la gravedad de la evolución clínica; las diferencias se deben a la virulencia del germen responsable y a la existencia de una cardiopatía de base. Es importante recordar que no siempre es posible diferenciar claramente la endocarditis aguda y subaguda, y muchos casos quedan en algún lugar dentro del espectro entre las dos formas.

- La *endocarditis aguda* implica infecciones destructivas y tumultuosas, que con frecuencia se relacionan con el ataque por parte de un germen muy virulento de una válvula normal. Se asocia con una morbilidad y una mortalidad notables, aunque se aplique el tratamiento antibiótico adecuado y/o se realice cirugía.
- La *endocarditis subaguda* consiste en infecciones por gérmenes de baja virulencia que afectan a un corazón con alteraciones de base, sobre todo válvulas deformadas o cicatrizadas. La enfermedad tiene un debut típicamente insidioso e –incluso sin tratamiento– evoluciona de forma prolongada en semanas a meses; la mayor parte de los pacientes se recuperan con antibioterapia adecuada.

Patogenia

La endocarditis infecciosa se puede desarrollar sobre válvulas normales, pero las alteraciones cardíacas predisponen a estas infecciones; entre las alteraciones que se asocian con frecuencia destacan la cardiopatía reumática, el prolapso de la válvula mitral, las válvulas aórticas bicúspides y la estenosis calcificada de la válvula. Las prótesis valvulares (que se comentan más adelante) explican el 10-20% de todos los casos de EI. Los depósitos de fibrina y plaquetas estériles en los cables de un marcapasos, catéteres vasculares permanentes o zonas de lesión del endocardio causadas por las «corrientes» de flujo en relación con cardiopatías previas pueden servir como foco para la siembra de bacterias y la aparición de una endocarditis. Los factores del huésped, como neutropenia, inmunodeficiencia, tumores malignos, diabetes mellitus o consumo de alcohol o drogas por vía parenteral, también aumentan el riesgo de EI e influyen de forma negativa sobre el pronóstico.

Los gérmenes responsables dependen de los factores de riesgo de base. El 50-60% de los casos en válvulas lesionadas o deformadas se deben a *Streptococcus viridans*, un grupo relativamente banal de gérmenes de la flora oral normal. Por el contrario, *Staphylococcus aureus*, que es un germen más virulento (frecuente en la piel), puede atacar las válvulas sanas así como las deformadas y, en general, causa el 10-20% de los casos; también es el principal responsable de las infecciones en adictos a drogas por vía parenteral. Otras bacterias son los enterococos y el llamado «grupo HACEK» (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella*), todos ellos comensales de la cavidad oral. Es más infrecuente la implicación de bacilos gramnegativos y hongos. En aproximadamente el 10% de todos los casos de endocarditis no se aísla germen alguno en la sangre (endocarditis con «hemocultivo negativo») por el tratamiento antibiótico previo, por la dificultad para aislar el germen responsable o porque los gérmenes que se encuentran inmersos en la profundidad de la vegetación que aumenta de tamaño no se liberan fácilmente hacia la sangre.

Entre los factores más importantes que predisponen a la endocarditis se encuentra la siembra de la sangre por microbios. El mecanismo o la puerta de entrada del germen al torrente sanguíneo puede ser una infección evidente en otra zona, una intervención odontológica o quirúrgica que determine una bacteriemia temporal, la inyección directa de material contaminado en el torrente circulatorio en el caso de los adictos a drogas por vía parenteral o un origen oculto en el intestino, de la cavidad oral o de una lesión trivial. Reconocer los sustratos anatómicos predisponentes y los trastornos clínicos que producen la bacteriemia permite realizar una profilaxis antibiótica adecuada.

MORFOLOGÍA

En las formas aguda y subaguda de la enfermedad se reconocen vegetaciones voluminosas friables y con capacidad destructiva, constituidas por fibrina, células inflamatorias y gérmenes, en las válvulas cardíacas (figs. 11.20 y 11.21). **Las válvulas aórtica y mitral son los asientos más frecuentes de las infecciones, aunque la válvula tricúspide se afecta a menudo en los adictos a drogas por vía parenteral.** Las vegetaciones pueden ser solitarias o múltiples y se puede afectar más de una válvula; en ocasiones, erosionan hasta llegar al miocardio subyacente y dan origen a un absceso **(absceso en anillo)** (v. fig. 11.21B). Es frecuente el desprendimiento de **émbolos** porque las vegetaciones son friables. Dado que las vegetaciones fragmentadas contienen un gran número de gérmenes, es frecuente que se formen abscesos en los lugares donde quedan alojados los émbolos y esto provoca **infartos sépticos** y aneurismas por infección bacteriana de la pared arterial **(aneurismas micóticos).**

La endocarditis subaguda suele causar menos destrucción valvular que la endocarditis aguda. El estudio microscópico de las vegetaciones de la endocarditis subaguda suele mostrar un tejido de granulación en la base (sugiere cronicidad), lo que induce el desarrollo de infiltrados inflamatorios crónicos, fibrosis y calcificación con el tiempo.

Características clínicas

La fiebre es el signo más constante de endocarditis infecciosa. Sin embargo, en la enfermedad subaguda (sobre todo en pacientes de edad avanzada) puede no producirse fiebre y las únicas manifestaciones serían inespecíficas, como fatiga, pérdida de peso y síndrome seudogripal; la esplenomegalia es frecuente en casos subagudos. Por el contrario, la endocarditis aguda suele tener un comienzo con fiebre de rápido desarrollo, escalofríos, debilidad y laxitud. Se reconocen soplos en el 90% de los pacientes con lesiones del lado izquierdo. En aquellos que no se tratan rápidamente se forman microémbolos que pueden dar lugar a petequias, hemorragias en el lecho ungueal *(en astilla)*, hemorragias retinianas *(manchas de Roth)*, lesiones eritematosas indoloras en palmas o plantas *(lesiones de Janeway)* o nódulos dolorosos en las puntas de los dedos *(nódulos de Osler)*; el diagnóstico se confirma con un hemocultivo positivo y con los datos ecocardiográficos.

El pronóstico depende del germen responsable y de la aparición de complicaciones. Las secuelas adversas suelen aparecer en las primeras semanas después del desarrollo del proceso infeccioso y pueden incluir glomerulonefritis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

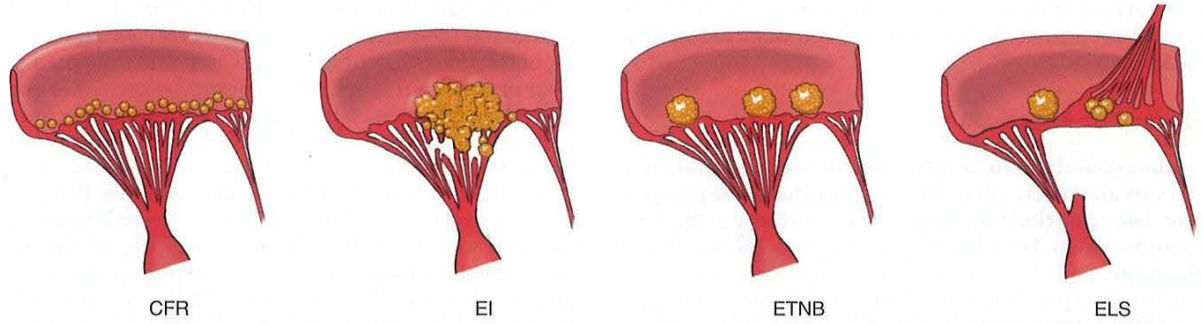


Figura 11.20 Principales formas de endocarditis por vegetaciones. La fase aguda de la cardiopatía por fiebre reumática (CFR) se caracteriza por la aparición de pequeñas vegetaciones inflamatorias verrugosas, que se disponen siguiendo las líneas del cierre valvular; cuando la inflamación se resuelve, se puede producir una importante cicatrización. La endocarditis infecciosa (EI) se caracteriza por grandes masas irregulares, con frecuencia destructivas, que se pueden extender desde las valvas de la válvula hasta las estructuras adyacentes (p. ej., cuerdas o miocardio). Típicamente, la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) se manifiesta como vegetaciones de pequeñas a medianas, de aspecto inofensivo y no destructivas en la línea de cierre valvular. La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) se caracteriza por vegetaciones inflamatorias de pequeñas a medianas que pueden estar ancladas a cualquiera de los lados de la valva de la válvula; curan con cicatriz.

por el atrapamiento glomerular de complejos antígeno-anticuerpo, con hematuria, albuminuria o insuficiencia renal (v. capítulo 14). Las características clínicas de la septicemia, las arritmias (que sugieren extensión al miocardio y sistema de conducción subyacente) y la embolización sistémica contribuyen a deteriorar al paciente. La EI sin tratamiento suele resultar mortal. Sin embargo, si se realiza un tratamiento adecuado a largo plazo (6 semanas o más) con antibióticos y/o sustitución valvular, se reduce la mortalidad. En las infecciones causadas por gérmenes de baja virulencia (p. ej., *Streptococcus viridans* o *Streptococcus bovis*), se consiguen frecuencias de curación del 98%, mientras que el 60-90% de los casos ocasionados por enterococos o *S. aureus* se curan; sin embargo, cuando las infecciones se deben a bacilos aeróbicos gramnegativos u hongos, la tasa de mortalidad es aproximadamente del 50%.

Vegetaciones no infectadas

Endocarditis trombótica no bacteriana

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) se caracteriza por depósitos de trombos estériles en las válvulas cardíacas, típicamente en pacientes con un cuadro de hipercoagulabilidad. Aunque la ETNB puede afectar a personas sanas, distintas enfermedades que se asocian a debilidad generalizada o pérdida de peso aumentan el riesgo de este cuadro –motivo por el cual también se denomina *endocarditis marántica*–. A diferencia de la endocarditis infecciosa, las lesiones valvulares estériles de la ETNB son no destructivas (fig. 11.22).

Normalmente, las vegetaciones en la ETNB son pequeñas (1-5 mm de diámetro) y la lesión valvular no es un requisito previo. De hecho, este trastorno suele ocurrir en válvulas previamente normales. En realidad, el precursor habitual de la ETNB es un estado de hipercoagulabilidad; entre estos trastornos se encuentran una coagulación intravascular diseminada crónica, los estados hiperestrogénicos y los asociados a un tumor maligno de base, sobre todo en el caso de los adenocarcinomas mucinosos. Esta última asociación posiblemente guarde relación con el efecto procoagulante de la mucina circulante y/o el factor tisular que elaboran estos tumores. Los traumatismos sobre el endocardio, como el ocasionado por un catéter permanente, también representan un trastorno predisponente bien reconocido.

Aunque el efecto local sobre la válvula suele ser trivial, las lesiones de la ETNB pueden llegar a ser clínicamente significativas, porque provocan émbolos que producen infartos cerebrales, cardíacos o en otros órganos. Una ETNB puede ser un posible asiento para la colonización bacteriana, con posterior desarrollo de una endocarditis infecciosa.

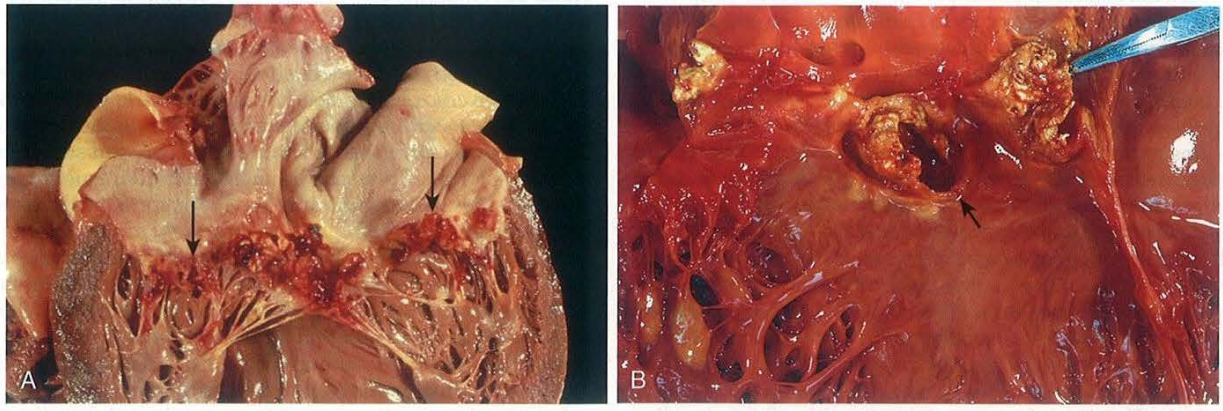


Figura 11.21 Endocarditis infecciosa. (A) Endocarditis subaguda causada por *Streptococcus viridans* en una válvula mitral con cambio mixomatoso previo. Las grandes vegetaciones friables se indican mediante *flechas*. (B) Endocarditis aguda secundaria a *Staphylococcus aureus* en una válvula aórtica bicúspide congénita con extensa destrucción de las cúspides y absceso en el anillo *(flecha)*.

booksmedicos.org

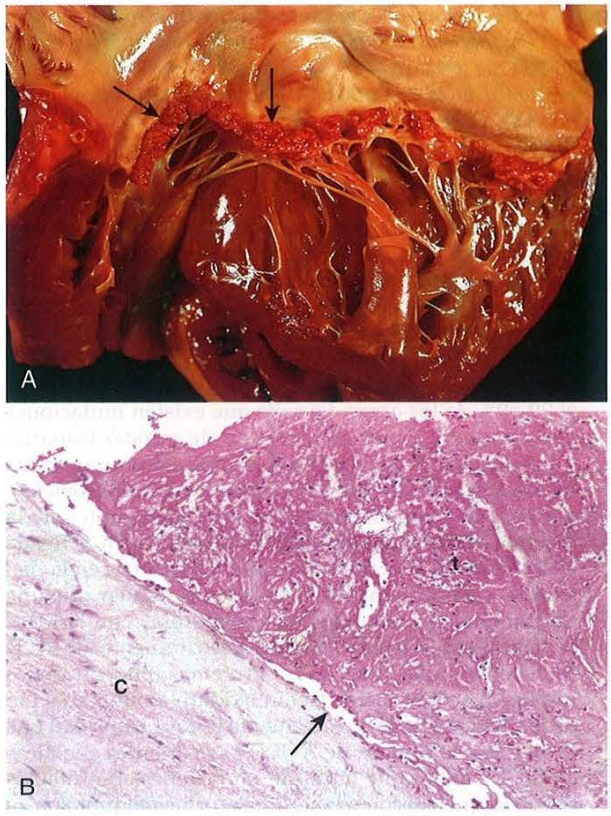


Figura 11.22 Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). (A) Pequeñas vegetaciones trombóticas que siguen la línea del cierre de las valvas de la válvula mitral *(flechas)*. (B) Microfotografía de una lesión de ETNB, que muestra un trombo de aspecto inofensivo, prácticamente sin inflamación en la cúspide valvular *(C)* o depósitos trombóticos *(t)*. El trombo se adhiere a la cúspide de un modo laxo *(flecha)*.

Endocarditis en el lupus eritematoso sistémico: endocarditis de Libman-Sacks

La endocarditis de Libman-Sacks se caracteriza por la presencia de vegetaciones estériles sobre las válvulas de los pacientes con un lupus eritematoso sistémico. Ocurre en cerca del 10% de los pacientes con LES. Posiblemente estas lesiones se desarrollen como consecuencia del depósito de inmunocomplejos y muestran inflamación, a menudo con necrosis fibrinoide de la válvula adyacente a la vegetación; la fibrosis y la grave deformidad asociada pueden ser origen de lesiones similares a una cardiopatía reumática crónica. Estas se pueden localizar en cualquier zona dentro de la superficie valvular, sobre las cuerdas o incluso en el endocardio auricular o ventricular (v. fig. 11.20). Lesiones parecidas pueden aparecer en pacientes que presentan síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos (v. capítulo 4).

RESUMEN

VALVULOPATÍA CARDÍACA

- La patología valvular puede ocasionar oclusión *(estenosis)* y/o regurgitación *(insuficiencia)*; las estenosis adquiridas de las válvulas aórtica o mitral representan aproximadamente dos tercios de las valvulopatías.
- En los casos típicos, la calcificación de la válvula provoca una estenosis; la alteración en la síntesis y en el recambio de la matriz da lugar a la degeneración mixomatosa con insuficiencia valvular.
- Las enfermedades inflamatorias valvulares producen neovascularización y cicatrización postinflamatorias. La cardiopatía reumática se debe a anticuerpos frente al estreptococo, que muestran una reacción cruzada con los tejidos cardíacos; se suele afectar la válvula mitral y es responsable de casi todos los casos de estenosis mitral adquirida.
- La endocarditis infecciosa puede destruir con rapidez las válvulas normales o bien evolucionar de forma indolente con destrucción mínima de una válvula que, de base, ya era anómala. La embolización sistémica puede ocasionar infartos sépticos.
- La endocarditis trombótica no bacteriana afecta a válvulas previamente normales como consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad; la embolización es una importante complicación.

MIOCARDIOPATÍAS Y MIOCARDITIS

Las enfermedades cardíacas debidas a una disfunción intrínseca del miocardio se denominan *miocardiopatías* (que literalmente significa «enfermedad del músculo cardíaco»); pueden ser primarias –limitadas fundamentalmente al miocardio– o secundarias, como manifestación cardíaca de un trastorno sistémico. Por tanto, las miocardiopatías son un grupo variado del que forman parte trastornos inflamatorios (p. ej., miocarditis), enfermedades inmunitarias (p. ej., sarcoidosis), alteraciones metabólicas sistémicas (p. ej., hemocromatosis), distrofias musculares y algunos trastornos genéticos de las fibrillas miocárdicas. En muchos casos, la causa de la miocardiopatía es desconocida y se denomina idiopática; sin embargo, se ha demostrado que algunas de las miocardiopatías que antes se incluían dentro de esta categoría son consecuencia de alteraciones genéticas específicas en el metabolismo energético del corazón y en las proteínas estructurales o contráctiles.

Las miocardiopatías se pueden clasificar según diversos criterios, como la base genética de la disfunción; de hecho, ya se han comentado una serie de canalopatías que producen arritmias y que están incluidas en algunas clasificaciones de las miocardiopatías. Sin embargo, con fines de diagnóstico y tratamiento, en general, se reconocen tres patrones anatomopatológicos, clínicos y funcionales consagrados por el tiempo (fig. 11.23 y tabla 11.5):

- Miocardiopatía dilatada (MCD) (que incluye la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho).
- Miocardiopatía hipertrófica (MCH).
- Miocardiopatía restrictiva.

Dentro de estos tres patrones fundamentales, el más frecuente es la MCD (90% de los casos), y el menos habitual, la miocardiopatía restrictiva. En cada uno de estos patrones se describe un espectro de gravedad clínica y, en algunos casos, existe un solapamiento de las características clínicas entre los distintos grupos. Además, cada uno de estos patrones puede ser provocado por una causa específica identificable o ser idiopático (v. tabla 11.5).

Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) se caracteriza por una dilatación cardíaca progresiva con disfunción contráctil (sistólica), que se suele asociar a una hipertrofia simultánea; sea cual sea la causa, el patrón clínico-patológico es parecido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

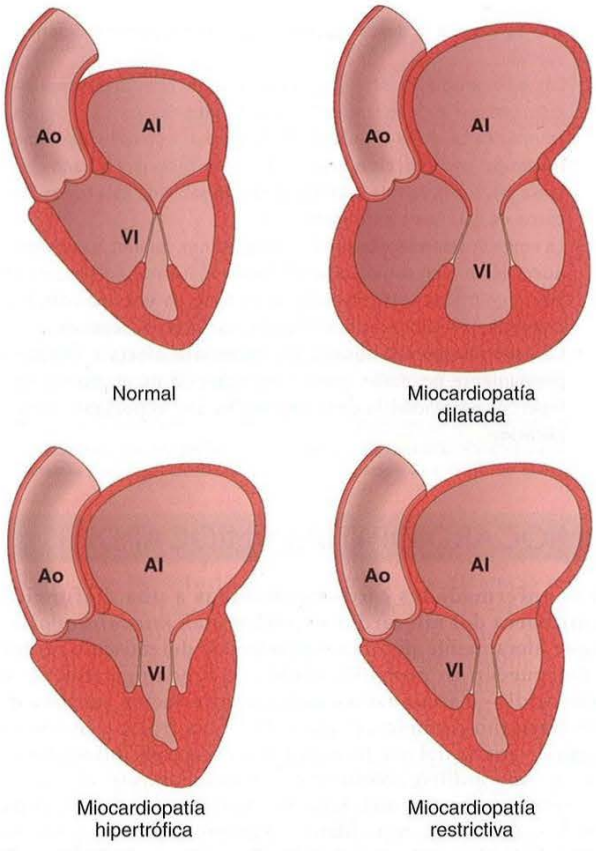


Figura 11.23 Las tres formas de miocardiopatía más importantes. La miocardiopatía dilatada provoca, fundamentalmente, una disfunción sistólica, mientras que la restrictiva y la hipertrófica dan lugar a una disfunción diastólica. Obsérvense los cambios en la dilatación auricular y/o ventricular y en el grosor de la pared ventricular. *AI*, aurícula izquierda; *Ao*, aorta; *VI*, ventrículo izquierdo.

Patogenia

Aunque muchos pacientes con MCD tienen una variante familiar (genética), este cuadro puede ser también consecuencia de varias alteraciones cardíacas adquiridas, entre las cuales destacan:

- *Miocarditis* (trastorno inflamatorio que precede al desarrollo de una miocardiopatía al menos en algunos casos y a veces se relaciona con infecciones por virus).
- *Toxicidad*, incluidos los efectos adversos de la quimioterapia o el alcoholismo crónico, antecedente que aparece en un 10-20% de los casos.
- *Embarazo*, en la denominada «miocardiopatía periparto».
- *Asociada al estrés.*
- *Inducida por taquicardia.*

Cuando se diagnostica, la MCD suele haber evolucionado a una enfermedad en fase terminal; el corazón aparece dilatado y con mala capacidad contráctil, y, cuando se realiza la autopsia o se procede al trasplante cardíaco, no se reconoce ninguna alteración patológica específica. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y genéticos sugieren al menos cinco vías generales que pueden culminar en una MCD en fase terminal (fig. 11.24):

- *Causas genéticas.* La MCD tiene una base hereditaria en el 20-50% de los casos. Se sabe que existen mutaciones de más de 50 genes en este tipo de miocardiopatía, y predomina la herencia autosómica dominante; las mutaciones que afectan a las proteínas del citoesqueleto o que unen al sarcómero con el citoesqueleto (como la α-actina cardíaca) son las más frecuentes. La MCD ligada al cromosoma X se suele asociar a mutaciones en la distrofina, una proteína de la membrana celular que une físicamente el citoesqueleto intracelular con la MEC (v. capítulo 22). Algunas variantes poco frecuentes de MCD se deben a mutaciones en las proteínas mitocondriales implicadas en la fosforilación oxidativa o β-oxidación de los ácidos grasos, posiblemente porque provocan una formación defectuosa de ATP. Otras variantes genéticas de MCD son las que implican mutaciones en proteínas del citoesqueleto como la desmina (principal proteína de los filamentos intermedios de los miocardiocitos) y las laminas A y C nucleares. Dado que los miocardiocitos contráctiles y las fibras de conducción comparten una vía de desarrollo común, las alteraciones congénitas de la conducción pueden ser también una característica en las formas hereditarias de la MCD.
- *Infección.* En ocasiones, es posible detectar «huellas» de los ácidos nucleicos de los virus de Coxsackie B y de otros enterovirus en el miocardio de los pacientes con una MCD en fase terminal. Además, mediante biopsias endomiocárdicas secuenciales se han identificado casos en los que una miocarditis infecciosa había evolucionado a una MCD. La sencilla demostración de transcritos víricos o la identificación de títulos de anticuerpos antivíricos elevados puede ser suficiente para plantearse una miocarditis que no fue diagnosticada en sus estadios iniciales. En consecuencia, muchos casos

Tabla 11.5 Miocardiopatías: patrones funcionales y causas

Patrón funcional	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo*	Mecanismos de la insuficiencia cardíaca	Causas	Disfunción secundaria del miocardio (que imita a la miocardiopatía)
Dilatada	< 40%	Alteración de la contractilidad (disfunción sistólica)	Genética, alcohol, periparto, miocarditis, hemocromatosis, anemia crónica, doxorubicina, sarcoidosis, idiopática	Cardiopatía isquémica, valvulopatías cardíacas, cardiopatía hipertensiva, cardiopatías congénitas
Hipertrófica	50-80%	Alteración de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Genética, ataxia de Friedreich, enfermedades por almacenamiento, lactantes de madres diabéticas	Cardiopatía hipertensiva, estenosis aórtica
Restrictiva	45-90%	Alteración de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Amiloidosis, fibrosis inducida por radiación, idiopática	Constricción pericárdica

*Rango de valores normales aproximado: 50-65%.

booksmedicos.org

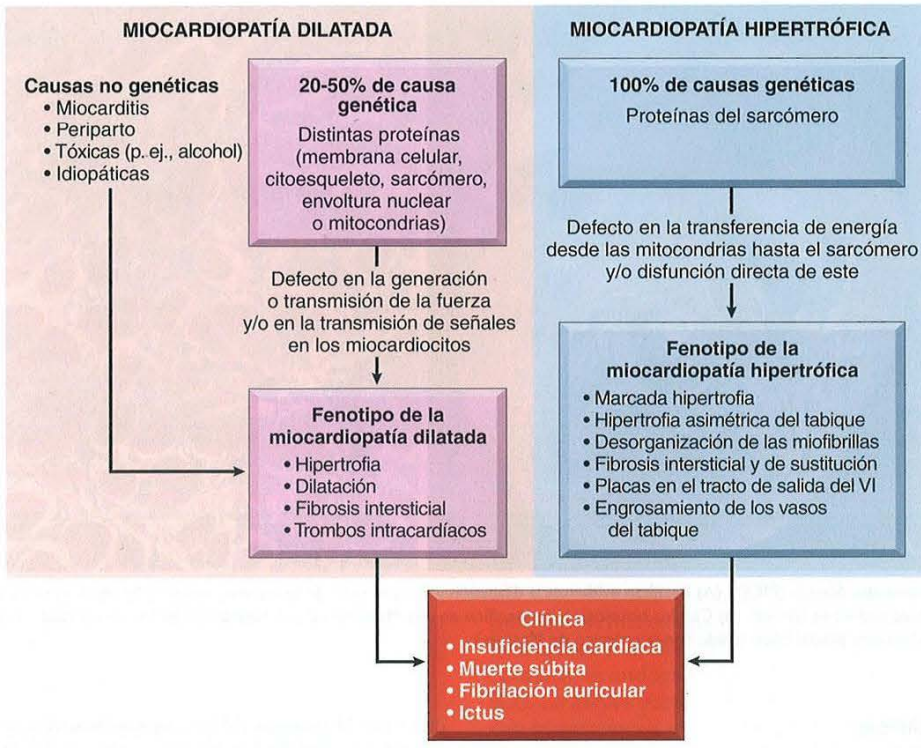


Figura 11.24 Causas y consecuencias de la miocardiopatía dilatada e hipertrófica. Un porcentaje significativo de las miocardiopatías dilatadas y prácticamente todas las hipertróficas tienen un origen genético. Las miocardiopatías dilatadas se pueden deber a mutaciones en las proteínas del citoesqueleto, en el sarcómero, en la envoltura nuclear o en las mitocondrias, mientras que las hipertróficas típicamente se deben a mutaciones en las proteínas del sarcómero. Aunque ambas formas de miocardiopatía son distintas en cuanto a la causa y la morfología, tienen un resultado clínico similar. *VI*, ventrículo izquierdo.

de MCD se atribuyen a infecciones víricas, aunque no se observa inflamación en el corazón en estadio terminal.

- *Exposición al alcohol u otros tóxicos.* El abuso del alcohol se asocia de forma importante al desarrollo de una MCD. El alcohol y sus metabolitos (sobre todo el acetaldehído) son tóxicos directos para el miocardio. Además, el alcoholismo crónico se puede asociar a una deficiencia de tiamina, lo que introduciría un elemento de la cardiopatía propia del beriberi (v. capítulo 8). Asimismo, la MCD se puede desarrollar tras la exposición a otros agentes tóxicos, como el cobalto, y en concreto a la doxorubicina, que es un quimioterápico.
- La *miocardiopatía periparto* se produce en las fases finales de la gestación o de varias semanas a meses después del parto. La etiología es multifactorial, incluye la hipertensión asociada al embarazo, la sobrecarga de volumen, la deficiencia nutricional, las alteraciones metabólicas (p. ej., diabetes gestacional) y/o las respuestas inmunitarias. Trabajos recientes indican que el defecto principal es una alteración de la angiogenia en el miocardio con la consiguiente lesión isquémica. Se ha relacionado con los productos de degradación antiangiógenos de la hormona prolactina (que aparece al final del embarazo) y los antagonistas de origen placentario del VEGF. Por suerte, aproximadamente la mitad de estas pacientes recuperan su función normal de forma espontánea.
- La *sobrecarga de hierro* en el corazón puede relacionarse con una hemocromatosis hereditaria (v. capítulo 16) o con transfusiones múltiples. La sobrecarga de hierro también produce una miocardiopatía restrictiva por fibrosis intersticial, pero la MCD es la manifestación más frecuente y se ha atribuido a la interferencia en los sistemas de enzimas dependientes de los metales o lesiones causadas por la producción de especies reactivas del oxígeno mediada por hierro.

MORFOLOGÍA

El corazón de la MCD está típicamente aumentado de tamaño (hasta dos o tres veces el peso normal) y aparece **reblandecido** con dilatación de todas las cavidades (fig. 11.25). Como la pared se adelgaza con la dilatación, el grosor del ventrículo puede ser inferior, igual o superior al normal. Es frecuente encontrar **trombos murales,** que pueden ser origen de tromboembolias. Por definición, no se reconocen lesiones valvulares ni vasculares (p. ej., ateroesclerosis coronaria)que produzcan dilatación cardíaca de forma secundaria.

Las alteraciones histológicas características de la MCD son inespecíficas. La mayor parte de los miocardiocitos muestran una **hipertrofia** con núcleos aumentados de tamaño, aunque muchos están atenuados y distendidos, y son irregulares. Se reconoce también un grado variable de fibrosis intersticial y endocárdica, con focos aislados de sustitución por fibrosis, lo que indica la existencia de una zona de necrosis isquémica de miocardiocitos en el contexto de una hipoperfusión, o pueden ser las marcas de una miocarditis previa «no diagnosticada».

En la MCD secundaria a una sobrecarga de hierro existe una notable acumulación de hemosiderina intramiocárdica que se demuestra mediante la tinción con azul de Prusia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

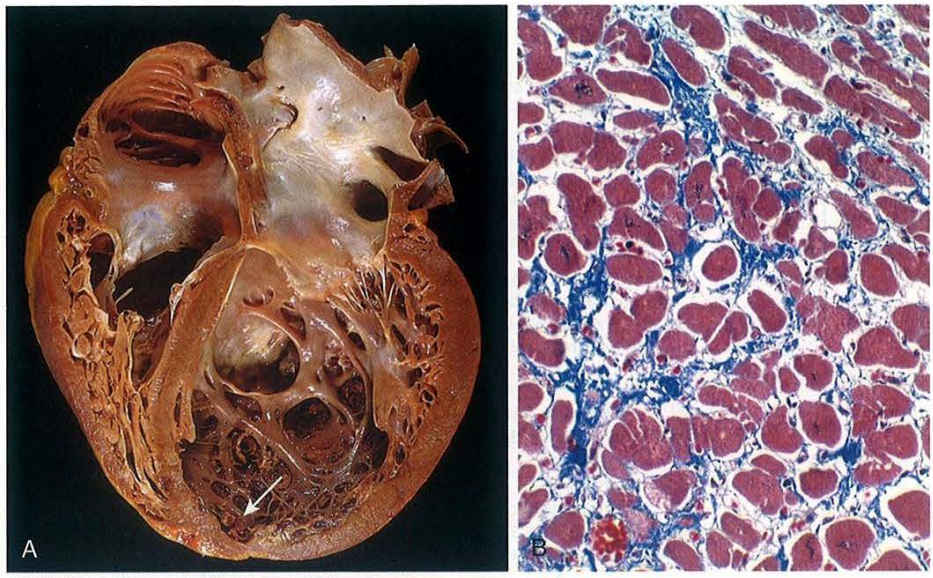


Figura 11.25 Miocardiopatía dilatada (MCD). (A) Resultan evidentes la dilatación y la hipertrofia de las cuatro cavidades. Se observa un pequeño trombo mural en la punta del ventrículo izquierdo *(flecha)*. (B) Cuadro histológico inespecífico en una MCD típica, con hipertrofia de los miocardiocitos y fibrosis intersticial. (El colágeno se ve azul en esta preparación teñida con tricrómico de Masson.)

Características clínicas

El defecto fundamental de la MCD es una contracción ineficaz. Por eso, en la MCD en fase terminal, la fracción de eyección cardíaca suele ser inferior al 25% (la normal oscila entre el 50 y el 65%). Es frecuente la insuficiencia mitral secundaria y las arritmias cardíacas, y puede producirse una embolia a partir de trombos intracardíacos (murales). La MCD se suele diagnosticar entre los 20 y los 50 años. Se manifiesta típicamente como una ICC de progresión lenta, con disnea, fatigabilidad fácil y baja tolerancia al esfuerzo. La mitad de los pacientes fallecen en 2 años y solo el 25% sobreviven más de 5 años; en general, la muerte se relaciona con una insuficiencia cardíaca progresiva o con una arritmia. El único tratamiento definitivo es el trasplante cardíaco, aunque cada vez se recurre más a la implantación de dispositivos de soporte ventricular a largo plazo, en algunos pacientes un ciclo de soporte mecánico consigue una regresión mantenida de la disfunción cardíaca.

Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta con insuficiencia cardíaca derecha y alteraciones del ritmo, que con frecuencia producen muerte súbita. La prevalencia en la población general se aproxima a 1 de cada 5.000 según un estudio italiano. Parece que la prevalencia puede ser parecida en EE. UU., aunque parece que está infradiagnosticada. Casi un 10% de las muertes súbitas en atletas se explican por este cuadro. A nivel morfológico, se observa un adelgazamiento muy importante de la pared del ventrículo derecho con sustitución de los miocardiocitos por grasa y menos cantidad de fibrosis (fig. 11.26). Muchas de las mutaciones implicadas afectan a genes que codifican las proteínas de unión de los desmosomas en el disco intercalar (p. ej., placoglobina) y proteínas que interactúan con los desmosomas (p. ej., el filamento intermedio desmina). Se cree que la muerte de los miocardiocitos se debe a un desprendimiento de los desmosomas, sobre todo durante el ejercicio agotador.

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por hipertrofia del miocardio, alteraciones del llenado diastólico y –en un tercio de los casos– obstrucción del tracto de salida ventricular. El corazón tiene una pared engrosada y aparece aumentado de peso e hipercontráctil, lo que contrasta claramente con el corazón blando y que se contrae mal de la MCD. La función sistólica se suele conservar en la MCH, pero el miocardio no se relaja y por eso la disfunción es fundamentalmente diastólica. Clínicamente, es preciso diferenciar la MCH de los trastornos que cursan con rigidez ventricular (p. ej., depósito de amiloide) e hipertrofia ventricular (p. ej., estenosis aórtica e hipertensión).

Patogenia

La mayoría de los casos de MCH se deben a mutaciones de sentido erróneo de uno de los distintos genes que codifican las proteínas que forman parte del aparato contráctil. El patrón usual de transmisión es autosómico dominante, con una expresión variable. Aunque se han identificado más de 400 mutaciones causales en nueve genes distintos, todas comparten un rasgo común: afectan a las proteínas del sarcómero y aumentan la función de los miofilamentos, lo que se traduce en un aumento de la contractilidad de los miocardiocitos, con un mayor consumo de energía y un equilibrio neto de energía negativo. La más afectada dentro de las diversas proteínas del sarcómero es la cadena pesada de la β-miosina, seguida por la proteína C transportadora de miosina y la troponina C. Las mutaciones de estos tres genes son responsables del 70-80% de los casos de MCH.

Algunos de los genes que están mutados en la MCH también lo están en la MCD (p. ej., β-miosina), pero en la MCD las mutaciones deprimen la función motora en contraste con la ganancia de función en la MCH.

booksmedicos.org

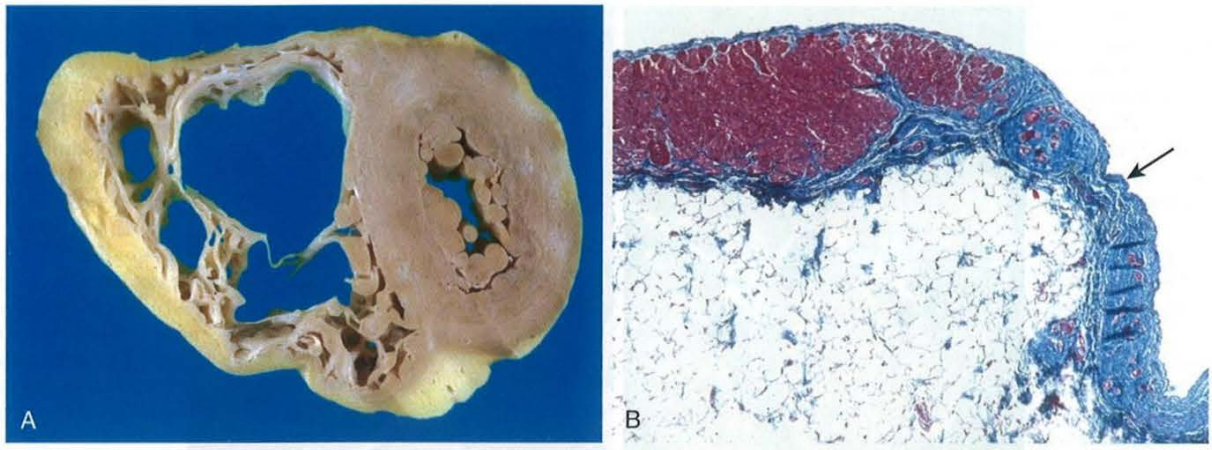


Figura 11.26 Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho. (A) El ventrículo derecho aparece marcadamente dilatado con sustitución focal, prácticamente transmural, de la pared libre por tejido adiposo y fibrosis. En este caso, el ventrículo izquierdo tiene un aspecto macroscópico normal, pero se puede afectar en algunos casos (aunque en menor medida). (B) El miocardio ventricular derecho (rojo) es sustituido focalmente por tejido conjuntivo fibroso (azul, *flecha*) y grasa (tricrómico de Masson).

MORFOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por una hipertrofia masiva del miocardio sin dilatación ventricular (fig. 11.27A). Clásicamente, se produce un engrosamiento del tabique ventricular que es desproporcionado en comparación con la pared libre ventricular izquierda (la denominada ***hipertrofia asimétrica septal***); a pesar de todo, en el 10% de los casos de MCH, la hipertrofia puede ser concéntrica. Cuando se realizan cortes longitudinales, la cavidad ventricular pierde su habitual morfología de redondeada a ovoidea y queda comprimida, de modo que adopta una forma de «plátano». La valva anterior de la válvula mitral contacta con el tabique durante la sístole ventricular y genera una placa en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, con engrosamiento de la valva mitral; estos cambios se correlacionan con una obstrucción funcional de dicho tracto de salida por el movimiento anterior de la válvula mitral.

Las características histológicas típicas de la MCH son una marcada hipertrofia de los miocardiocitos, una **desorganización al azar de los miocardiocitos** (y las miofibrillas) y una fibrosis intersticial (fig. 11.27B).

Características clínicas

Aunque la MCH puede debutar a cualquier edad, es típico que se manifieste durante el brote de crecimiento pospuberal. Los síntomas clínicos se pueden comprender mejor en el contexto de las alteraciones funcionales. Se caracterizan por una hipertrofia ventricular izquierda masiva con (paradójicamente) un volumen sistólico muy reducido. Este trastorno se produce como consecuencia de una alteración del llenado diastólico y una reducción del tamaño global de la cavidad. Además, aproximadamente el 25% de los pacientes presentan una obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, provocada por la valva anterior de la válvula mitral. La reducción del gasto cardíaco y el aumento secundario de la presión venosa pulmonar dan lugar a una disnea de esfuerzo, con un *soplo de eyección sistólica áspero*. Frecuentemente, la combinación de hipertrofia masiva, aumento de las presiones del ventrículo izquierdo y compromiso de las arterias intramurales origina una isquemia miocárdica (con angina), aunque no exista una EAC concomitante. Entre los principales problemas clínicos están la fibrilación auricular con formación de trombos murales, fibrilación ventricular con muerte súbita cardíaca, la endocarditis infecciosa de la válvula mitral y la ICC. La mayor parte de los síntomas de los pacientes mejoran con tratamientos que favorecen la relajación ventricular; la resección quirúrgica parcial o el control del infarto inducido por alcohol del músculo septal también pueden aliviar la obstrucción del tracto de salida. Como se comentó anteriormente, la MCH es una causa importante de muerte súbita cardíaca. En casi un tercio de los casos de esta entidad en deportistas menores de 35 años, la causa de base es una MCH.

Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una reducción primaria de la distensibilidad ventricular, que induce una alteración del llenado durante la diástole (dicho de otro modo, la pared está ***más rígida***). Esta forma de miocardiopatía puede ser idiopática o asociarse a enfermedades sistémicas que afectan al miocardio, incluida la fibrosis por radiación, la amiloidosis, la sarcoidosis o los productos de los errores congénitos del metabolismo. Tres formas de miocardiopatía restrictiva deben ser comentadas brevemente:

- La *amiloidosis* se debe al depósito de proteínas extracelulares con tendencia a formar hojas β-plegadas insolubles (v. capítulo 5). La amiloidosis cardíaca puede aparecer en el contexto de una amiloidosis sistémica (p. ej., mieloma múltiple) o puede limitarse al corazón (p. ej., amiloidosis cardíaca senil). En este último caso, se puede observar una miocardiopatía restrictiva por depósito de formas normales (o mutantes) de transtiretina (una proteína sintetizada por el hígado y que transporta tiroxina y retinol) en el corazón de los pacientes ancianos. Un 4% de los afroamericanos son portadores de una mutación específica de la transtiretina que aumenta el riesgo de amiloidosis cardíaca cuatro veces sobre el de la población. Además de poder depositarse en forma de amiloide, las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas del amiloide de tipo AL son directamente cardiotóxicas y pueden provocar disfunción miocárdica.
- La *fibrosis endomiocárdica* es una enfermedad fundamentalmente de niños y adultos jóvenes en África y otras regiones tropicales; se caracteriza por una fibrosis densa difusa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 11.27 Miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia asimétrica del tabique. (A) El músculo del tabique protruye hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo, lo que determina que la luz del mismo adopte una morfología de «plátano»; la aurícula izquierda está aumentada de tamaño. La valva anterior de la válvula mitral ha sido alejada del tabique para observar una placa fibrosa endocárdica *(flecha)* (v. texto). (B) Aspecto histológico que muestra la desorganización, la extrema hipertrofia y la ramificación característica de los miocardiocitos, además de la fibrosis intersticial.

del endocardio y del subendocardio ventriculares, que, con frecuencia, afecta a las válvulas mitral y tricúspide. El tejido fibroso reduce de forma importante el volumen y la distensibilidad de las cavidades afectadas y provoca una fisiología restrictiva. La fibrosis endomiocárdica se ha asociado a deficiencias nutricionales y/o a inflamación secundaria a las infecciones por helmintos (p. ej., hipereosinofilia); a escala mundial es la forma más frecuente de miocardiopatía restrictiva.

- La *endomiocarditis de Loeffler* también se asocia a fibrosis endocárdica, que típicamente se relaciona con la formación de grandes trombos murales. No tiene predilección geográfica o poblacional. Se caracteriza por una hipereosinofilia periférica con infiltrados tisulares por eosinófilos; la liberación del contenido de los gránulos de los eosinófilos, sobre todo la proteína básica mayor, posiblemente dé lugar a una necrosis endocárdica y miocárdica, que se sigue de cicatrización, formación de un trombo sobre el endocardio y posterior organización del mismo. Es interesante que algunos pacientes tienen una neoplasia mieloproliferativa hipereosinófila de base causada por reordenamientos génicos que provocan la expresión de tirosina cinasas activas de forma permanente (v. capítulo 12). El tratamiento de este tipo de pacientes con inhibidores de la tirosina cinasa puede conseguir la remisión hematológica y la reversión de las lesiones endomiocárdicas.

MORFOLOGÍA

En la miocardiopatía restrictiva, los ventrículos son normales o solo algo aumentados de tamaño, las cavidades no están dilatadas y el miocardio está firme. Sin embargo, es típico que ambas aurículas se dilaten por la restricción del llenado ventricular y la sobrecarga de presiones. El estudio histológico revela fibrosis intersticial de gravedad variable. Aunque los hallazgos macroscópicos son parecidos en las miocardiopatías restrictivas de diversas causas, la biopsia endomiocárdica suele revelar la etiología específica.

Miocarditis

La miocarditis incluye un grupo variable de entidades clínicas en las que la diana de un agente infeccioso y/o proceso inflamatorio es el miocardio. Es importante diferenciar este tipo de trastornos de otros, como la CI, en los que el proceso inflamatorio es secundario a otra lesión miocárdica.

Patogenia

En EE. UU., las infecciones víricas son la causa más frecuente de miocarditis, y la mayor parte de los casos se deben a los virus de Coxsackie A y B y a otros enterovirus. Otros patógenos menos frecuentes son citomegalovirus (CMV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la gripe, entre otros. Los estudios serológicos permiten determinar los agentes lesivos, porque muestran aumento de los títulos de anticuerpos, o también se pueden realizar pruebas de diagnóstico molecular en los tejidos infectados. Aunque algunos virus pueden causar muerte celular directa, en la mayor parte de los casos se produce una lesión secundaria a una respuesta inmunitaria frente a las células infectadas por el virus; este mecanismo es análogo al que determina las lesiones provocadas por los linfocitos T específicos frente al virus en los hepatocitos infectados por el virus de la hepatitis (v. capítulo 16). En algunos casos, los virus activan una reacción contra proteínas con reactividad cruzada, como la cadena pesada de la miosina.

Las causas infecciosas no víricas de la miocarditis comprenden todo el espectro del mundo de los microbios. El protozoo *Trypanosoma cruzi* es el germen responsable de la enfermedad de Chagas. Aunque es poco frecuente en el hemisferio norte, esta entidad llega a afectar a la mitad de la población en áreas endémicas de América del Sur, y en la inmensa mayoría de los casos existe afectación del miocardio. Aproximadamente el 10% de los pacientes fallecen durante un ataque agudo, mientras que el resto pueden entrar en una fase crónica de mecanismo inmunitario con desarrollo de signos progresivos de ICC y arritmia 10-20 años más tarde. *Toxoplasma gondii* (cuyo vector más frecuente es el gato doméstico) es otra causa posible de miocarditis, sobre todo en sujetos inmunodeprimidos. La

booksmedicos.org

triquinosis es la enfermedad por helmintos que se asocia a lesiones cardíacas más frecuente.

Se produce una miocarditis aproximadamente en el 5% de los pacientes con enfermedad de Lyme, un trastorno sistémico ocasionado por la espiroqueta bacteriana *Borrelia burgdorferi* (v. capítulo 9). La miocarditis de Lyme se manifiesta principalmente como un trastorno autolimitado del sistema de conducción, que, con frecuencia, obliga a colocar un marcapasos temporal.

Entre las causas no infecciosas de miocarditis destacan las enfermedades sistémicas de origen inmunitario, como el lupus eritematoso sistémico o la polimiositis. Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos que afectan al corazón (miocarditis por hipersensibilidad) pueden aparecer tras la exposición a una amplia gama de sustancias; estas reacciones suelen ser benignas y solo en casos infrecuentes son el origen de una ICC o conducen a una muerte súbita.

MORFOLOGÍA

En la miocarditis aguda, el corazón puede ser normal o estar dilatado; en estadios avanzados, el miocardio suele aparecer ablandado y muestra un aspecto moteado con áreas hemorrágicas y pálidas. Es posible identificar trombos murales.

El estudio microscópico de una miocarditis se caracteriza por edema, infiltrados inflamatorios intersticiales y lesión del miocardiocito (fig. 11.28). La imagen más frecuente es un infiltrado linfocítico difuso (v. fig. 11.28A), aunque con frecuencia el componente inflamatorio es parcheado y tal vez no sea posible identificarlo en la biopsia endomiocárdica. Si el paciente sobrevive a la fase aguda de la miocarditis, las lesiones pueden resolverse sin que queden secuelas importantes o bien cicatrizar con una fibrosis progresiva.

En la **miocarditis por hipersensibilidad,** los infiltrados intersticiales y perivasculares están constituidos por linfocitos, macrófagos y una elevada proporción de eosinófilos (v. fig. 11.28B). La **miocarditis de células gigantes** es una entidad característica desde un punto de vista morfológico y en ella se reconocen infiltrados de células inflamatorias con células gigantes multinucleadas (formadas por la fusión de los macrófagos). La miocarditis de células gigantes posiblemente sea el extremo agresivo del espectro de la miocarditis linfocítica y existe necrosis, al menos focal –y con frecuencia extensa– (v. fig. 11.28C). Esta variante se asocia a mal pronóstico.

La **miocarditis de Chagas** se caracteriza por la parasitación de aisladas miofibrillas por tripanosomas, acompañadas de un infiltrado inflamatorio con neutrófilos, linfocitos, macrófagos y algunos eosinófilos ocasionales (v. fig. 11.28D).

Características clínicas

El espectro clínico de la miocarditis es amplio. En un extremo, la enfermedad puede ser asintomática y el paciente se recupera sin secuelas, mientras que, en el otro, algunos pacientes desarrollan de forma abrupta una insuficiencia cardíaca o arritmias, que, en ocasiones, culminan en muerte súbita. Entre estos dos extremos se describen múltiples grados de afectación con distintos signos y síntomas, como fatiga, disnea, palpitaciones, dolor y fiebre. Las características clínicas de la miocarditis pueden recordar a un IM agudo. En ocasiones, se produce una progresión clínica de miocarditis a MCD.

Otras causas de enfermedades miocárdicas

Fármacos cardiotóxicos

Las complicaciones cardíacas del tratamiento oncológico representan un importante problema clínico. La cardiotoxicidad puede asociarse a fármacos quimioterápicos convencionales, tratamientos dirigidos como los inhibidores de tirosina cinasa y algunas formas de inmunoterapia (p. ej., bloqueo de puntos de control inmunitario en el cáncer). Las antraciclinas doxorubicina y daunorubicina son los quimioterápicos que con más frecuencia provocan lesiones miocárdicas tóxicas, que con frecuencia cursan como miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca. La toxicidad de las antraciclinas depende de la dosis (se hace progresivamente más frecuente cuando se supera una dosis total de 500 mg/m^2) y se atribuye principalmente a la peroxidación de los lípidos en las membranas de los miocardiocitos.

Otros muchos compuestos, como litio, fenotiacinas y cloroquina, se han vinculado también con lesiones miocárdicas y en ocasiones con muerte súbita. Los hallazgos frecuentes en este tipo de lesiones por sustancias químicas y fármacos (incluidos la exotoxina diftérica y la doxorubicina) son tumefacción de las miofibrillas, vacuolización del citoplasma y cambio graso. Suspender el fármaco puede conseguir una resolución completa, sin aparentes secuelas. Sin embargo, en ocasiones las lesiones son más extensas, produciendo necrosis de miocitos, y culminan en una miocardiopatía dilatada.

Catecolaminas

En los pacientes con un feocromocitoma, un tumor que elabora catecolaminas (v. capítulo 20), pueden aparecer focos de necrosis miocárdica con bandas de contracción asociados a menudo a escaso infiltrado mononuclear (sobre todo de macrófagos). Pueden aparecer cambios parecidos con muchos compuestos, exógenos o endógenos, que ocasionan un efecto denominado «efecto catecolamínico». Entre estos se incluyen la cocaína, las dosis altas de efedrina (un fármaco adrenérgico presente en muchos antigripales y antialérgicos), en la estimulación intensa del sistema autónomo por lesiones intracraneales o con agentes vasopresores como la dopamina. El mecanismo de la cardiotoxicidad por catecolaminas no está claro, pero parece relacionarse con una toxicidad directa de las catecolaminas sobre los miocardiocitos por sobrecarga de calcio o vasoconstricción en presencia de un aumento de la frecuencia cardíaca. El infiltrado mononuclear probablemente se deba a una reacción frente a los focos microscópicos de muerte de miocardiocitos.

RESUMEN

MIOCARDIOPATÍAS Y MIOCARDITIS

- La *miocardiopatía* es una enfermedad intrínseca del músculo cardíaco, que puede tener causas específicas o ser idiopática.
- Las tres categorías fisiopatológicas generales de esta entidad son la *dilatada* (que representa el 90% de los casos), la *hipertrófica* y la *restrictiva* (menos frecuente).
- La MCD determina una disfunción sistólica (contráctil). Entre las causas destacan la miocarditis, la exposición a tóxicos (p. ej., alcohol) y el embarazo. En el 20-50% de los casos la causa son mutaciones que afectan a las proteínas del citoesqueleto.
- La MCH determina una disfunción diastólica (relajación). Prácticamente todos los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes en las proteínas que constituyen el aparato contráctil, sobre todo en la cadena pesada de la β-miosina.
- La miocardiopatía restrictiva se asocia a un miocardio rígido que no se distiende y se puede deber a depósitos (p. ej., amiloide), a un aumento de la fibrosis intersticial (p. ej., secundario a radioterapia) o a la presencia de cicatrices endomiocárdicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

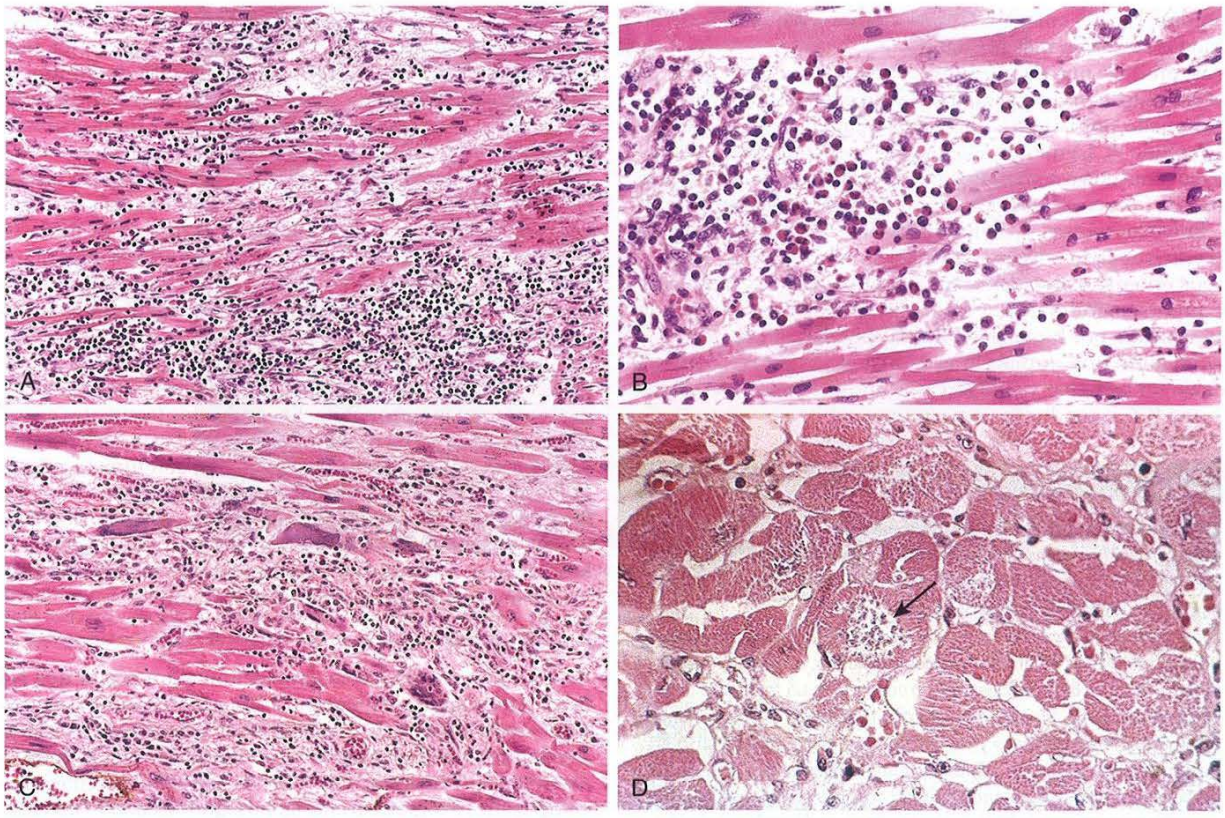


Figura 11.28 Miocarditis. (A) Miocarditis linfocítica, con edema y lesiones asociadas en los miocardiocitos. (B) Miocarditis por hipersensibilidad, caracterizada por infiltrados inflamatorios perivasculares ricos en eosinófilos. (C) Miocarditis de células gigantes, con infiltrados de linfocitos y macrófagos, extenso daño en los miocardiocitos y células gigantes multinucleadas. (D) Miocarditis de la enfermedad de Chagas. Se observa una miofibrilla distendida por tripanosomas *(flecha)*, además de inflamación mononuclear y necrosis de las fibrillas.

- La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho es un trastorno autosómico dominante del músculo cardíaco que produce insuficiencia cardíaca derecha y trastornos del ritmo y puede ser causa de muerte súbita en atletas.
- La miocarditis es un trastorno inflamatorio causado por infecciones o reacciones inmunitarias. En EE. UU., los patógenos más frecuentes son los virus de Coxsackie A y B. Desde un punto de vista clínico, la miocarditis puede ser asintomática, ocasionar insuficiencia cardíaca aguda o evolucionar a una MCD.

ENFERMEDAD PERICÁRDICA

Las lesiones pericárdicas se asocian típicamente a un proceso patológico en otra estructura del corazón o vecina o también pueden ser secundarias a un trastorno sistémico. Entre ellos se encuentran los derrames y los procesos inflamatorios, que en ocasiones producen una constricción fibrosa.

Derrame pleural y hemopericardio

En condiciones normales, el pericardio alberga menos de 50 ml de líquido claro, poco denso y de color pajizo. En diversas circunstancias, el pericardio puede distenderse por acumulación de líquido seroso *(derrame pericárdico)*, sangre *(hemopericardio)* o pus *(pericarditis purulenta)*.

Los derrames pericárdicos y sus causas son los siguientes:

- *Seroso:* insuficiencia cardíaca congestiva, hipoalbuminemia de cualquier origen.
- *Serosanguinolento:* traumatismos torácicos cerrados, tumores malignos, IM roto o disección de aorta.
- *Quiloso:* obstrucción de los linfáticos mediastínicos.

Cuando se produce un aumento de tamaño cardíaco de larga evolución o una acumulación lenta del líquido, el pericardio tiene tiempo para dilatarse. Esto permite que el volumen de algunos derrames pericárdicos crónicos sea grande sin afectar la función cardíaca. Por tanto, en los derrames crónicos de volumen inferior a 500 ml, la única consecuencia clínica será un aumento de tamaño globuloso característico de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax. Por el contrario, cuando el líquido se acumula con rapidez, podría bastar con 200-300 ml (p. ej., un hemopericardio por rotura de un IM o disección aórtica) para provocar una compresión devastadora clínicamente de las delgadas paredes auriculares y las venas cavas o incluso de los propios ventrículos; esta determinaría un fallo en el llenado cardíaco, con un *taponamiento cardíaco* que puede ser mortal.

Pericarditis

La pericarditis primaria es poco frecuente. Se suele deber a una infección vírica (a menudo cursa con una miocarditis), aunque también puede guardar relación con bacterias, hongos o parásitos. En la mayoría de los casos, la pericarditis

booksmedicos.org

es secundaria a un IM agudo o a cirugía cardíaca (el denominado «síndrome de Dressler»), a radioterapia mediastínica o a procesos que afectan a otras estructuras torácicas (p. ej., neumonía o pleuritis). La *uremia* es el trastorno sistémico que con más frecuencia se asocia a pericarditis. Otras causas secundarias menos habituales son la fiebre reumática, el lupus eritematoso sistémico y los tumores malignos metastásicos. La pericarditis puede: 1) ocasionar complicaciones hemodinámicas inmediatas cuando provoca un derrame amplio (con el consiguiente *taponamiento* cardíaco); 2) resolverse sin secuelas importantes, o 3) evolucionar a un proceso fibrosante crónico.

MORFOLOGÍA

En los pacientes con una pericarditis vírica aguda o uremia, el exudado suele ser fibrinoso, lo que provoca un aspecto irregular y ondulado de la superficie del pericardio (la denominada pericarditis «en pan y mantequilla»). En la pericarditis bacteriana aguda, el exudado es fibrinopurulento (supurativo), a menudo con áreas de pus franco (fig. 11.29); en la pericarditis tuberculosa pueden identificarse focos de necrosis caseosa. La pericarditis asociada a tumores malignos se suele relacionar con un exudado fibrinoso exuberante y un derrame hemático; macroscópicamente, las metástasis pueden identificarse como excrecencias irregulares o no ser reconocibles, como sucede en la leucemia. La mayor parte de los casos de pericarditis fibrinosa y fibrinopurulenta aguda se resuelven sin que queden secuelas. Sin embargo, cuando existe una supuración o una necrosis caseosa extensas, la curación se puede asociar a fibrosis (pericarditis crónica).

La **pericarditis crónica** puede cursar con delicadas adherencias o con cicatrices densas fibróticas, que obliteran el espacio pericárdico. En los casos extremos, el corazón queda atrapado por completo en una fibrosis densa, lo que le impide la expansión normal durante la diástole –y provoca el cuadro conocido como **pericarditis constrictiva**–.

Características clínicas

Clásicamente, la pericarditis se manifiesta como un dolor torácico atípico (sin relación con el esfuerzo y que empeora en decúbito) y un llamativo roce de fricción. Cuando se acumula abundante cantidad de líquido, la pericarditis aguda puede originar un *taponamiento* cardíaco, de forma que se reduce el gasto cardíaco y aparece el consiguiente shock. La pericarditis obstructiva crónica determina una combinación de distensión venosa del lado derecho y bajo gasto cardíaco, con un cuadro clínico similar al de la miocardiopatía restrictiva.

TUMORES CARDÍACOS

Neoplasias primarias

Los tumores cardíacos primarios son infrecuentes; además, la mayoría de ellos son (por suerte) benignos. Los cinco tumores más frecuentes no tienen capacidad maligna y representan el 80-90% de todos los tumores primarios cardíacos. En orden descendente de frecuencia, se destacan los mixomas, los fibromas, los lipomas, los fibroelastomas papilares y los rabdomiomas. Los angiosarcomas son el tumor *maligno* primario cardíaco más frecuente. Solo se describen brevemente los mixomas y los rabdomiomas.

Figura 11.29 Pericarditis aguda supurativa (purulenta, exudativa), secundaria a la extensión de una neumonía.

Los *mixomas* son los tumores primarios más frecuentes en el corazón adulto (fig. 11.30). Aproximadamente el 90% de los casos se localizan en la aurícula, el 80% de ellos en la izquierda.

Los *rabdomiomas* son los tumores primarios cardíacos más comunes en lactantes y niños: con frecuencia se descubren por una obstrucción valvular o del tracto de salida. Los rabdomiomas cardíacos son más frecuentes en los pacientes con una esclerosis tuberosa asociada a mutaciones de los genes supresores de tumores *TSC1* o *TSC2*; la pérdida de la actividad de estos dos genes permite el sobrecrecimiento de los miocardiocitos. Dado que habitualmente regresan de forma espontánea (por razones desconocidas), algunas veces los rabdomiomas son considerados hamartomas más que auténticas neoplasias. En concordancia con esta idea, no todos los rabdomiomas cardíacos que afectan a pacientes con esclerosis tuberosa son clonales.

MORFOLOGÍA

Los **mixomas** casi siempre son tumores solitarios, que, clásicamente, aparecen en la región de la fosa oval (tabique interauricular). Pueden ser masas pediculadas o sésiles, pequeñas (menos de 1 cm de diámetro) o masivas (hasta 10 cm de ancho) (v. fig. 11.30A), y muy frecuentemente cursan como lesiones vellosas blandas traslúcidas de aspecto gelatinoso. Las variantes pediculadas suelen tener suficiente movilidad como para deslizarse hacia la válvula mitral o tricúspide durante la sístole, con lo que provocan una obstrucción intermitente o crean un efecto de «bola loca» que causa lesiones en las valvas de la válvula.

Histológicamente, los mixomas están constituidos por células de mixoma estrelladas, con frecuencia multinucleadas (típicamente, con núcleos hipercromáticos), que se mezclan con células con diferenciación endotelial, muscular lisa y/o fibroblástica; todos estos tipos celulares surgen por diferenciación de las células tumorales mesenquimatosas pluripotenciales. Las células están inmersas en una abundante sustancia fundamental de mucopolisacáridos ácidos (v. fig. 11.30B). Es frecuente que se produzcan una hemorragia, un trombo mal organizado y una inflamación mononuclear.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

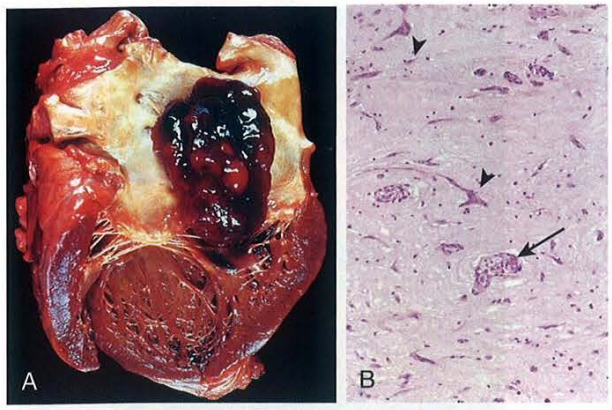


Figura 11.30 Mixoma auricular. (A) Una lesión pediculada grande se origina en la región de la fosa oval y se extiende hasta el orificio de la válvula mitral. (B) Abundante matriz amorfa extracelular que contiene células aisladas del mixoma multinucleadas *(puntas de flecha)* en distintos grupos, incluidas formaciones vasculares anómalas *(flecha)*.

Los **rabdomiomas** son masas de color blanquecino-grisáceo que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro y que protruyen en las cavidades ventriculares. El estudio histológico revela una población mixta de células; las más características corresponden a elementos celulares grandes, redondeados o poligonales, que contienen numerosas vacuolas cargadas de glucógeno separadas por hebras de citoplasma que van desde la membrana plasmática hasta el núcleo central y que se denominan «células en araña».

Características clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de los mixomas se deben a una obstrucción valvular por efecto de «bola dentro de la válvula», a la embolización o a un síndrome con signos y síntomas generales, como fiebre y malestar. Este síndrome se debe a la elaboración por parte de las células tumorales de la citocina interleucina 6, un importante mediador en la respuesta de fase aguda. La ecocardiografía es la técnica diagnóstica de elección, y la extirpación quirúrgica consigue la curación de forma casi universal.

Efectos cardíacos de las neoplasias no cardíacas

La mejora en la supervivencia de los pacientes por los avances diagnósticos y terapéuticos hace que se encuentren cada vez más efectos cardiovasculares significativos de las neoplasias no cardíacas y su tratamiento (tabla 11.6). Las consecuencias patológicas incluyen metástasis o infiltración directa por el tumor, efectos de los mediadores circulantes y complicaciones del tratamiento.

Los tumores metastásicos que con más frecuencia afectan al corazón son los carcinomas de pulmón y mama, melanomas, leucemias y linfomas. Las metástasis pueden llegar al corazón y pericardio por extensión linfática retrógrada (carcinomas), siembra hematógena (muchos tumores), extensión directa por contigüidad (carcinomas primarios de mama, pulmón o esófago) o por extensión venosa (tumores de riñón o hígado). Los síntomas clínicos suelen deberse a la diseminación pericárdica, que puede producir derrame pericárdico o un efecto masa suficiente para limitar el llenado cardíaco. El carcinoma broncógeno o los linfomas pueden infiltrar el mediastino de forma extensa, rodeándolo y provocando compresión o infiltración de la vena cava superior u obstrucción del flujo procedente de las extremidades superiores y la cabeza *(síndrome de la vena cava superior)*. El carcinoma de células renales suele invadir la vena renal y puede formar una columna continua de tumor por toda la vena cava inferior hasta la aurícula derecha, con bloqueo del retorno venoso al corazón.

Los tumores no cardíacos pueden afectar la función cardíaca de forma indirecta, por sustancias circulantes derivadas del tumor. Entre las consecuencias se encuentran la endocarditis trombótica no bacteriana, la cardiopatía carcinoide, las lesiones miocárdicas asociadas al feocromocitoma y la amiloidosis de tipo AL asociada al mieloma.

Las complicaciones de la quimioterapia se comentaron anteriormente. La radioterapia empleada como tratamiento de las neoplasias de mama, pulmón o mediastino puede producir pericarditis, derrame pericárdico, fibrosis miocárdica y patología crónica del pericardio. Otros efectos cardíacos de la radioterapia son la enfermedad arterial coronaria acelerada y la fibrosis endocárdica mural y valvular.

Cardiopatía carcinoide

El síndrome carcinoide es consecuencia de compuestos bioactivos liberados por los tumores carcinoides, como la serotonina (v. capítulo 15); las manifestaciones sistémicas incluyen enrojecimiento, diarrea, dermatitis y broncoconstricción. La *cardiopatía carcinoide* es una manifestación cardíaca causada por compuestos bioactivos y afecta a la mitad de los pacientes que desarrollan el síndrome sistémico. Las lesiones cardíacas no aparecen hasta que se supera una carga de metástasis hepática determinada, dado que normalmente el hígado se encarga de la inactivación de los mediadores circulantes antes de que puedan afectar al corazón. Característicamente, primero se afecta el endocardio y las válvulas del lado derecho, dado que son los primeros tejidos bañados por los mediadores que liberan los tumores carcinoides digestivos. El lado izquierdo tiene cierto grado de protección porque el lecho vascular pulmonar degrada los mediadores. Sin embargo, pueden aparecer lesiones carcinoides en el lado izquierdo cuando existen comunicaciones interauriculares o interventriculares o también en los carcinoides pulmonares primarios.

Patogenia

Los mediadores elaborados por los tumores carcinoides incluyen serotonina (5-hidroxitriptamina), calicreína, bradicinina,

Tabla 11.6 Efectos cardiovasculares de las neoplasias no cardíacas

Consecuencias directas del tumor
Metástasis pericárdicas y miocárdicas
Obstrucción de grandes vasos
Émbolos tumorales pulmonares
Consecuencias indirectas del tumor (complicaciones causadas por mediadores circulantes)
Endocarditis trombótica no bacteriana
Cardiopatía carcinoide
Cardiopatía asociada a feocromocitoma
Amiloidosis asociada a mieloma
Efectos del tratamiento antitumoral
Quimioterapia
Radioterapia

Modificado de Schoen FJ, et al: Cardiac effects of non-cardiac neoplasms, *Cardiol Clin* 2:657, 1984.

booksmedicos.org

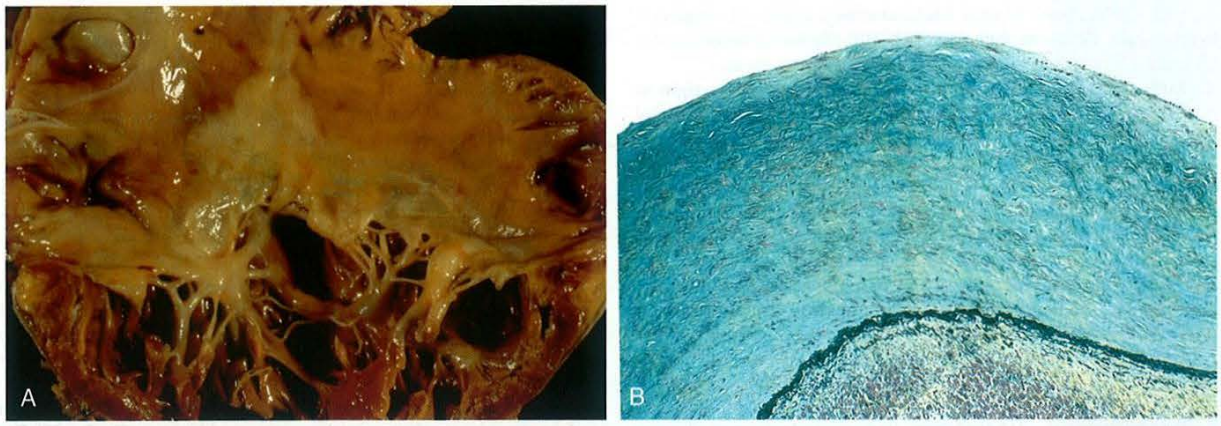


Figura 11.31 Cardiopatía carcinoide. (A) Lesión fibrótica endocárdica característica *(gris claro)* que «reviste» el ventrículo derecho y la válvula tricúspide y se extiende hacia las cuerdas tendinosas. (B) Aspecto microscópico del endocardio engrosado, que contiene células musculares lisas y mucopolisacáridos ácidos abundantes (que se tiñen de verde azulado con la técnica de Movat, que, por otra parte, tiñe de negro el tejido elástico endocárdico subyacente).

histamina, prostaglandinas y taquicininas. Aunque no está claro cuál de ellas es la responsable, la concentración plasmática de serotonina y la excreción urinaria del metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxiindolacético se correlacionan con la gravedad de las lesiones cardíacas derechas. Las placas valvulares del síndrome carcinoide se parecen a las que ocurren tras administrar fenfluramina (un fármaco supresor del apetito) y los alcaloides derivados de la ergotamina (para la migraña); es interesante recordar que estos fármacos pueden influir sobre el metabolismo sistémico de la serotonina o ligarse directamente a los receptores de hidroxitriptamina en las válvulas cardíacas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cardiovasculares asociadas al síndrome carcinoide son engrosamientos blancos brillantes a modo de placa de la íntima en la superficie endocárdica de las cámaras o las valvas cardíacas (fig. 11.31). Las lesiones están constituidas por células musculares lisas y escasas fibras de colágeno inmersas en una matriz rica en mucopolisacáridos ácidos. Las estructuras subyacentes se encuentran intactas. En la afectación del lado derecho, es típica la insuficiencia tricuspídea y la estenosis pulmonar.

TRASPLANTE CARDÍACO

Aunque la implantación de dispositivos de soporte ventricular permanentes se emplea cada vez más como opción terapéutica en la cardiopatía terminal, el trasplante cardíaco sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes que presentan una insuficiencia cardíaca no tratable. Sin trasplante, la insuficiencia cardíaca terminal sometida a tratamiento médico se asocia a una mortalidad al año del 50% y menos del 10% de los pacientes sobreviven 5 años. Cada año se realizan en todo el mundo unos 5.000 trasplantes cardíacos, sobre todo por MCD y MCH.

Las principales complicaciones del trasplante cardíaco son el rechazo agudo del corazón y la arteriopatía del aloinjerto. La inmunodepresión necesaria para la supervivencia del aloinjerto también aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y de algunas neoplasias malignas (p. ej., linfoma asociado al virus de Epstein-Barr).

- El *rechazo* se caracteriza por inflamación linfocítica intersticial, lesiones de los miocardiocitos y un patrón histológico similar al de la miocarditis vírica. En la reacción de rechazo, se implican tanto la respuesta de los linfocitos T como de anticuerpos frente al aloinjerto.
- La *arteriopatía del aloinjerto* es la limitación a largo plazo más importante en el trasplante cardíaco. Se caracteriza por una proliferación de la íntima tardía, progresiva y que causa una estenosis difusa de las arterias coronarias, lo que produce una lesión isquémica.

A pesar de estos problemas, el pronóstico de los trasplantados cardíacos en general es bueno y la supervivencia llega al 90% al año y supera el 70% a los 5 años.

LECTURAS RECOMENDADAS

Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update, *Clin Res Cardiol* 100:383, 2011. *[Excelente visión sobre este trastorno y sus causas genéticas.]*

Bruneau BG: The developmental genetics of congenital heart disease, *Nature* 451:943, 2008. *[Sucinta revisión de las relaciones entre el desarrollo cardíaco y la cardiopatía congénita.]*

Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies, *Eur Heart J* 32:2109, 2011. *[Descripción bien organizada sobre los trastornos conocidos de los canales iónicos que producen muerte súbita cardíaca.]*

Cooper LT Jr: Myocarditis, *N Engl J Med* 360:1526, 2009. *[Brillante revisión sobre la etiología, la patogenia y las características clínicas.]*

Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ: Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment—"something in the way it moves" Neuroendocrinology 101:263, 2015. *[Buena revisión de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad.]*

Guilherme L, Köhler KF, Kalil J: Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events, *Adv Clin Chem* 53:31, 2011. *[Análisis docente bien redactado sobre los mecanismos patógenos relacionados con la cardiopatía reumática.]*

Hausenloy DJ, Yellon DM: Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target, *J Clin Invest* 123:92, 2013. *[Cuidado análisis sobre los mecanismos y posibles abordajes terapéuticos de las lesiones por isquemia-reperfusión.]*

Heusch G, Libby P, Gersh B, et al: Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure, *Lancet* 383:1933, 2014. *[Excelente revisión sobre los cambios fisiopatológicos asociados a la aparición de ICC en un corazón isquémico.]*

Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, et al: Evolving trends in infective endocarditis, *Clin Microbiol Infect* 12:5, 2006. *[Buen resumen de orientación clínica sobre los avances acerca de los microorganismos, del diagnóstico y de los tratamientos de la endocarditis infecciosa.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Huang JB, Liu YL, Sun PW, et al: Molecular mechanisms of congenital heart disease, *Cardiovasc Pathol* 19:e183, 2010. *[Revisión exhaustiva sobre los genes y las vías relacionados con las cardiopatías congénitas.]*

Li C, Xu S, Gotlieb AI: The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease, *Cardiovasc Pathol* 20:183, 2011. *[Brillante revisión sobre los conceptos anatomopatológicos en la patología valvular.]*

Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al, editors: *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. *[Destacado y autorizado trabajo con excelentes secciones sobre insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.]*

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention, *Circulation* 113:1807, 2006. *[Documento de consenso sobre una clasificación actualizada de las miocardiopatías, que se centra principalmente en la etiología genética más que en las manifestaciones fisiopatológicas.]*

Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall, *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. *[Revisión exhaustiva sobre la arteriopatía del aloinjerto, con descripción de modelos animales, mecanismos patógenos, diagnóstico clínico y tratamiento.]*

New SE, Aikawa E: Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification, *Circ Res* 108:1381, 2011. *[Buena revisión sobre los mecanismos responsables de la calcificación degenerativa sobre las válvulas y los vasos.]*

Ovize M, Baxter GF: Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology, *Cardiovasc Res* 87:406, 2010. *[Buena revisión sobre los mecanismos y las posibles intervenciones terapéuticas para las lesiones por isquemia-reperfusión y para el reacondicionamiento isquémico para limitar el tamaño del infarto.]*

Patten IS, Rana S, Shahul S, et al: Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy, *Nature* 485:333, 2012. *[Nuevas perspectivas sobre los mecanismos subyacentes a la miocardiopatía asociada a la gestación.]*

Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, et al: Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy, *Circulation* 123:1771, 2011. *[Resumen bien redactado sobre los retos y la situación actual de los conocimientos relacionados con los tratamientos con células madre de las cardiopatías.]*

Seidman CE, Seidman JG: Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history, *Circ Res* 108:743, 2011. *[Revisión bien redactada y autorizada sobre la genética y la fisiopatología de la miocardiopatía hipertrófica elaborada por uno de los grupos más importantes del mundo.]*

Watkins H, Houman A, Redwood C: Inherited cardiomyopathies, *N Engl J Med* 364:1643, 2011. *[Excelente revisión sobre las bases moleculares de las miocardiopatías.]*

Wu JC, Child JS: Common congenital heart disorders in adults, *Curr Probl Cardiol* 29:641, 2004. *[Introducción completa de las malformaciones cardíacas congénitas en la población adulta, a menudo como consecuencia de la mejora de los tratamientos pediátricos.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 12

Sistemas hematopoyético y linfático

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Trastornos eritrocíticos 442
Anemia por pérdida de sangre: hemorragia 443
Anemia hemolítica 443
Esferocitosis hereditaria 444
Drepanocitosis 445
Talasemia 447
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 450
Hemoglobinuria paroxística nocturna 450
Anemia hemolítica inmunitaria 451
Anemia hemolítica como consecuencia de un traumatismo mecánico de los eritrocitos 451
Paludismo 452
Anemia por reducción de la eritropoyesis 453
Anemia ferropénica 453
Anemia de la inflamación crónica 455
Anemias megaloblásticas 456
Anemia aplásica 458
Anemia mieloptísica 458
Policitemia 459

Trastornos leucocíticos 459
Trastornos no neoplásicos de los leucocitos 459
Leucopenia 459
Leucocitosis reactiva 460
Linfoadenitis reactiva 461
Proliferaciones neoplásicas de los leucocitos 463
Neoplasias linfoides 463
Neoplasias mieloides 478
Neoplasias histiocíticas 484

Trastornos hemorrágicos 485
Coagulación intravascular diseminada (CID) 486
Trombocitopenia 488
Púrpura trombocitopénica inmunitaria 488
Trombocitopenia inducida por heparina 488
Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico 489
Trastornos de la coagulación 489
Deficiencias del complejo factor VIII-factor de von Willebrand 489

Complicaciones de las transfusiones 491
Reacciones alérgicas 491
Reacciones hemolíticas 491
Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión 492
Complicaciones infecciosas 492

Trastornos que afectan al bazo y al timo 492
Esplenomegalia 492
Trastornos del timo 493
Hiperplasia tímica 493
Timoma 493

Los sistemas hematopoyético y linfático resultan afectados en una amplia variedad de enfermedades. Una manera útil de organizar estos trastornos es en función de si afectan principalmente a los eritrocitos, a los leucocitos o al sistema de la coagulación, que comprende las plaquetas y los factores de coagulación. Los trastornos eritrocíticos más frecuentes son los que provocan *anemia*, un estado de deficiencia de eritrocitos. Por el contrario, los trastornos leucocíticos se asocian especialmente a una proliferación excesiva como consecuencia de una transformación maligna. Los trastornos de la coagulación sanguínea pueden dar lugar a diátesis hemorrágicas (trastornos hemorrágicos). Por último, la esplenomegalia, un rasgo característico de muchas enfermedades, se comenta al final del capítulo, al igual que los tumores del timo.

Aunque esas divisiones son útiles, en realidad, la producción, la función y la destrucción de eritrocitos, leucocitos y componentes del sistema de la hemostasia son procesos estrechamente relacionados y los trastornos que afectan principalmente a un tipo celular o a un componente del sistema a menudo provocan alteraciones en los demás. Por ejemplo, en determinadas situaciones, los linfocitos B elaboran autoanticuerpos frente a componentes de la membrana eritrocítica. Los eritrocitos opsonizados son reconocidos y destruidos por los fagocitos en el bazo, que aumenta de tamaño. La mayor destrucción de eritrocitos causa anemia, que, a su vez, provoca una hiperplasia compensadora de los progenitores eritrocíticos en la médula ósea.

Otros niveles de interrelación y complejidad derivan de la naturaleza del sistema hematolinfoide, anatómicamente disperso, y de la capacidad de los leucocitos normales o malignos de «transitar» entre varios compartimentos. En consecuencia, un paciente que ha sido diagnosticado de un linfoma mediante una biopsia de un ganglio linfático también puede presentar células linfoides neoplásicas en la médula ósea y en su sangre. El clon maligno de las células linfoides de la médula pueden suprimir la hematopoyesis y, por tanto, dar lugar a recuentos sanguíneos bajos (citopenias) y la diseminación de las células tumorales hacia el hígado y el bazo puede provocar organomegalia, de manera que una única anomalía subyacente puede ocasionar diversas manifestaciones sistémicas en trastornos hematolinfoides tanto benignos como malignos. Teniendo en cuenta esta complejidad, utilizaremos la clasificación de trastornos hematolinfoides que ha consagrado el tiempo, basada en la afectación predominante de eritrocitos, leucocitos y sistema de la hemostasia.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Trastornos eritrocíticos

Los trastornos eritrocíticos pueden causar anemia o, con menor frecuencia, policitemia (aumento de eritrocitos también conocido como eritrocitosis). La *anemia* se define como la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre por descenso de la masa eritrocítica a niveles por debajo de los normales.

La anemia puede ser resultado de hemorragias, del aumento de la destrucción de los eritrocitos o de una disminución de su producción. Esos mecanismos sirven de base para clasificar la anemia (tabla 12.1). En algunas entidades se produce una cierta superposición, por ejemplo en la talasemia, en la que la disminución de la producción de los eritrocitos y su destrucción precoz dan lugar a la anemia. Con la excepción de la anemia causada por la insuficiencia renal crónica o la inflamación crónica (que se describen más adelante), el descenso de la presión de oxígeno en los tejidos que acompaña a la anemia desencadena un aumento de la producción del factor de crecimiento *eritropoyetina* desde las células especializadas en el riñón. A su vez, este aumento provoca la hiperplasia compensadora de los precursores eritroides en la médula ósea, así como, en la anemia grave, la aparición de *hematopoyesis extramedular* en los órganos hematopoyéticos secundarios (hígado, bazo y ganglios linfáticos). La respuesta compensadora puede incrementar la producción de eritrocitos en personas nutridas adecuadamente que tienen anemia como consecuencia de un trastorno hemorrágico agudo o del aumento de la destrucción de los eritrocitos (hemólisis) entre cinco y ocho veces. El incremento de la producción medular puede sospecharse por el aumento de los eritrocitos de nueva formación *(reticulocitos)* en la sangre periférica. Por el contrario, la anemia causada por el descenso de la producción de eritrocitos (anemia arregenerativa) se asocia a cifras de reticulocitos por debajo de las normales (reticulocitopenia).

Tabla 12.1 Clasificación de la anemia en función del mecanismo subyacente

Pérdida de sangre
Aguda: traumatismos
Crónica: lesiones del tubo digestivo, trastornos ginecológicos
Aumento de la destrucción (anemias hemolíticas)
Anomalías intrínsecas (intracorpusculares)
Hereditaria
Anomalías de la membrana
Proteínas del esqueleto de la membrana: esferocitosis, eliptocitosis
Lípidos de la membrana: abetalipoproteinemia
Deficiencias de enzimas
Enzimas de la derivación de la hexosa monofosfato: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, glutatión sintetasa
Enzimas glucolíticas: piruvato cinasa, hexocinasa
Trastornos de la síntesis de la hemoglobina
Síntesis de globina con anomalías estructurales (hemoglobinopatías): drepanocitosis, hemoglobinas inestables
Síntesis de globina deficiente: síndromes de talasemia
Adquirida
Defectos de la membrana: hemoglobinuria paroxística nocturna
Anomalías extrínsecas (extracorpusculares)
Mediada por anticuerpos
Isohemaglutininas: reacciones a la transfusión, hidropesía inmunitaria (enfermedad Rh del recién nacido)
Autoanticuerpos: idiopática (primaria), medicamentosa, lupus eritematoso sistémico
Traumatismo mecánico de los eritrocitos
Anemias hemolíticas microangiopáticas: púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada
Válvulas cardíacas defectuosas
Infecciones: paludismo
Deterioro de la producción de eritrocitos
Alteración de la proliferación y la diferenciación de células madre: anemia aplásica, aplasia eritrocítica pura
Alteración de la proliferación y la maduración de los eritroblastos
Síntesis defectuosa de ADN: deficiencia o deterioro de la utilización de la vitamina B_{12} y el ácido fólico (anemias megaloblásticas)
Anemia de la insuficiencia renal (deficiencia de eritropoyetina)
Anemia de la enfermedad crónica (fijación del hierro, deficiencia relativa de eritropoyetina)
Anemia de trastornos endocrinos
Síntesis defectuosa de hemoglobina
Síntesis defectuosa del hemo: deficiencia de hierro, anemias sideroblásticas
Síntesis defectuosa de globina: talasemias
Sustitución medular: neoplasias malignas hematopoyéticas primarias (leucemia aguda, síndromes mielodisplásicos)
Infiltración medular (anemia mieloptísica): neoplasias malignas metastásicas, enfermedad granulomatosa

La anemia también se puede clasificar en función de la morfología del eritrocito, que, a menudo, indica una causa en particular. Las características que aportan pistas sobre la etiología son el tamaño, el color y la forma de los eritrocitos. Estas características se valoran subjetivamente mediante inspección visual en los frotis de sangre periférica y también se expresan cuantitativamente a través de los siguientes índices:

- *Volumen corpuscular medio* (VCM): volumen medio por eritrocito, expresado en femtolitros (micras cúbicas).
- *Hemoglobina corpuscular media* (HCM): masa media de hemoglobina por eritrocito, expresada en picogramos.
- *Concentración de hemoglobina corpuscular media* (CHCM): concentración media de hemoglobina en un volumen dado de concentrado de eritrocitos, expresada en gramos por decilitro.
- *Amplitud de la distribución eritrocítica* (RDW): coeficiente de variación del volumen eritrocítico.

Los índices eritrocíticos se miden directamente o se calculan automáticamente utilizando equipos especializados en el laboratorio clínico. Con esos mismos instrumentos también se determina la *cifra de reticulocitos,* una medición simple que permite distinguir entre la anemia hemolítica y la arregenerativa. Los intervalos de referencia de esas pruebas para los adultos se resumen en la tabla 12.2. Dependiendo del diagnóstico diferencial, se podrán realizar otros análisis para evaluar la anemia, como son: 1) los *índices séricos de hierro* (concentraciones de hierro, capacidad total de fijación del hierro, saturación de transferrina y concentraciones de ferritina), para distinguir entre anemia microcítica causada por la deficiencia de hierro, por la inflamación crónica y por las talasemias; 2) *concentraciones plasmáticas de bilirrubina no conjugada, haptoglobina y lactato deshidrogenasa,* que son anómalas en la anemia hemolítica; 3) *concentraciones de folato y vitamina B_{12} en suero y eritrocitos,* que son bajas en la anemia megaloblástica; 4) *electroforesis de hemoglobina,* que se usa para detectar hemoglobinas anómalas, y 5) la *prueba de Coombs,* que se utiliza para detectar anticuerpos o complemento unidos a los eritrocitos en los casos sospechosos de anemia hemolítica mediada por anticuerpos. En la anemia aislada, las pruebas realizadas en sangre periférica suelen ser suficientes para establecer la causa. Por el contrario, es mucho más probable detectar la asociación con una aplasia o un infiltrado medulares cuando la anemia se presenta junto con trombocitopenia y/o granulocitopenia. En esos casos, la exploración medular generalmente está justificada.

Como comentaremos más adelante, las consecuencias clínicas de la anemia están determinadas por su gravedad, por la rapidez de su inicio y por el mecanismo patógeno subyacente. Si el inicio es lento, el defecto de la capacidad de transporte

booksmedicos.org

Tabla 12.2 Intervalos de referencia de los valores de eritrocitos en adultos[a]

	Unidades	Hombres	Mujeres
Hemoglobina (Hb)	g/dl	13,2-16,7	11,9-15
Hematocrito (Hct)	%	38-48	35-44
Cifra de eritrocitos	$\times 10^6/\mu l$	4,2-5,6	3,8-5
Cifra de reticulocitos	%	0,5-1,5	0,5-1,5
Volumen corpuscular medio (VCM)	fl	81-97	81-97
Hb corpuscular media (HCM)	pg	28-34	28-34
Concentración de Hb corpuscular media (CHCM)	g/dl	33-35	33-35
Amplitud de la distribución eritrocítica (RDW)		11,5-14,8	

[a]Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Al interpretar un análisis, se deben utilizar siempre los intervalos de referencia del laboratorio que proporciona el resultado.

de O_2 es compensado por el aumento del gasto cardíaco, la frecuencia respiratoria y las concentraciones eritrocíticas de 2,3-difosfoglicerato (DPG), una vía glucolítica intermedia que potencia la liberación de O_2 desde la hemoglobina. Esos cambios adaptativos mitigan los efectos de la anemia leve o moderada en personas sanas, pero no son tan eficaces en aquellas que tienen problemas con la función pulmonar o cardíaca. La palidez, el cansancio y la lasitud suelen estar presentes en todas las formas de anemia. La causada por la destrucción prematura de los eritrocitos *(anemia hemolítica)* se asocia a hiperbilirrubinemia, ictericia y litiasis biliar pigmentada (si la hemólisis es crónica), todas ellas relacionadas con el metabolismo de la hemoglobina. La anemia que se debe a una *hematopoyesis ineficaz* (por muerte prematura de los progenitores eritroides en la médula ósea) se asocia al incremento desproporcionado de la absorción de hierro desde el intestino, lo que puede dar lugar, a su vez, a una sobrecarga de hierro *(hemocromatosis secundaria)*, con el consiguiente daño de los órganos endocrinos y del corazón. Sin tratamiento, la anemia congénita grave, como la β-talasemia mayor, da lugar, inevitablemente, a retraso del crecimiento, anomalías óseas y caquexia.

RESUMEN

PATOLOGÍA DE LA ANEMIA

Causas

- Pérdida de sangre (hemorragia).
- Aumento de la destrucción de eritrocitos (hemólisis).
- Descenso de la producción de eritrocitos.

Morfología

- Microcítica (deficiencia de hierro, talasemia).
- Macrocítica (deficiencia de folato o vitamina B_{12}).
- Normocítica, aunque con formas anómalas (esferocitosis hereditaria o drepanocitosis).

Manifestaciones clínicas

- **Agudas:** disnea, insuficiencia orgánica o shock.
- **Crónicas:**
  - Palidez, cansancio o lasitud.
  - Con hemólisis: ictericia y litiasis biliar.
  - Con eritropoyesis ineficaz: sobrecarga de hierro, insuficiencias cardíaca y endocrina.
  - Si es grave y congénita: retraso del crecimiento, deformaciones óseas como consecuencia de la hiperplasia medular reactiva.

ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE: HEMORRAGIA

La anemia por pérdida de sangre se puede dividir en aquella debida a un sangrado agudo (hemorragia) y la que se debe a una pérdida crónica de sangre (descrita más adelante). **Los efectos de la hemorragia aguda se relacionan principalmente con la pérdida de volumen intravascular, que puede producir colapso cardiovascular, shock y muerte cuando es masiva.** Si la pérdida de sangre supera el 20% de la volemia, la amenaza más inmediata es el shock hipovolémico y no la anemia. Si el paciente sobrevive, la hemodilución comienza con prontitud y alcanza su efecto completo en 2-3 días, y solo entonces se demuestra la pérdida de eritrocitos en toda su magnitud. La anemia es normocítica y normocrómica. La recuperación de una anemia por pérdida de sangre se acelera con el aumento compensador de las concentraciones de eritropoyetina, que estimula el aumento de la producción de eritrocitos y la reticulocitosis en los siguientes 5-7 días.

En la pérdida de sangre crónica, las reservas de hierro van agotándose gradualmente. El hierro es esencial para la síntesis de hemoglobina y para la eritropoyesis, y su deficiencia conduce a una anemia crónica por producción insuficiente. La anemia ferropénica también puede presentarse en otras situaciones clínicas, que se describen más adelante junto con otras formas de anemia causadas por el descenso de la producción de los eritrocitos.

ANEMIA HEMOLÍTICA

Las anemias hemolíticas son un grupo variado de trastornos que comparten la destrucción de eritrocitos acelerada (hemólisis). Por definición, se produce un acortamiento de la vida de los eritrocitos por debajo de los 120 días normales, con frecuencia de forma marcada. Independientemente de la causa, las concentraciones bajas de O_2 tisular estimulan un aumento de la liberación de eritropoyetina en el riñón, lo que a su vez estimula el crecimiento de elementos eritroides y aumenta la liberación de reticulocitos de la médula ósea. Por eso, las características de todas las anemias hemolíticas son *hiperplasia eritroide* y *reticulocitosis*. En las anemias hemolíticas graves, la deriva eritropoyética puede ser tan grave que se produzca *hematopoyesis extramedular* a nivel hepático, esplénico o ganglionar.

Existen varios sistemas para organizar las anemias hemolíticas. Uno las agrupa según si el defecto patógeno en el eritrocito es *intrínseco (intracorpuscular)* o *extrínseco (extracorpuscular)* (v. tabla 12.1). Un segundo abordaje de mayor utilidad clínica es agruparlas en función de si la hemólisis es principalmente intravascular o extravascular. **La *hemólisis extravascular* se debe a defectos que aumentan la destrucción de los eritrocitos por los fagocitos, sobre todo en el bazo.** El bazo contiene un gran número de macrófagos, que son los principales responsables de la eliminación de los eritrocitos dañados o revestidos por anticuerpo de la circulación. Dado que se precisan extremas variaciones en la forma para que los eritrocitos puedan atravesar los sinusoides esplénicos, cualquier reducción de la deformabilidad de los mismos dificulta el tránsito, y esto causa que los eritrocitos que se quedan «atascados» sean reconocidos y fagocitados por los macrófagos residentes en el bazo. Como se comenta más adelante en este mismo capítulo, la reducción de la deformabilidad es una causa importante de la destrucción de los eritrocitos en varias anemias hemolíticas. Entre los hallazgos que son relativamente específicos de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

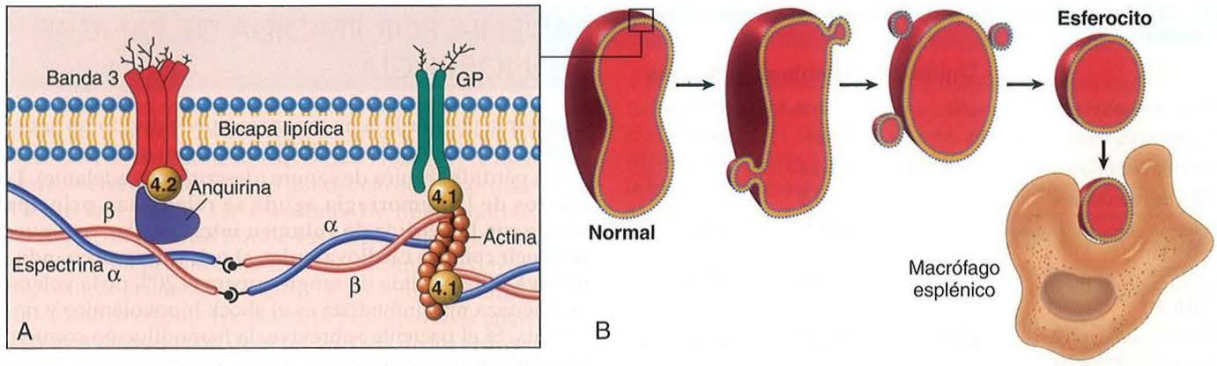


Figura 12.1 Patogenia de la esferocitosis hereditaria. (A) Organización normal de las principales proteínas del esqueleto de la membrana eritrocítica. Las mutaciones de la α-espectrina, la β-espectrina, la anquirina, la banda 4.2 y la banda 3 que debilitan la asociación del esqueleto de la membrana con la membrana plasmática suprayacente hacen que los eritrocitos suelten vesículas de membrana y se transformen en esferocitos (B). Los esferocitos no deformables quedan atrapados en los cordones esplénicos y son fagocitados por los macrófagos. *GP*, glucoforina.

hemólisis extravasculares (frente a las intravasculares) se encuentran:

- *Hiperbilirrubinemia* e *ictericia*, que se deben a la degradación de la hemoglobina en los macrófagos
- Grados variables de *esplenomegalia* por la «hiperplasia profesional» de los fagocitos en el bazo
- Si persiste mucho tiempo, formación de *cálculos ricos en bilirrubina* (pigmentados) con aumento del riesgo de *colelitiasis*

Por el contrario, la *hemólisis intravascular* se caracteriza por lesiones tan graves que los eritrocitos literalmente estallan dentro de la circulación. La hemólisis intravascular puede deberse a fuerzas mecánicas (p. ej., turbulencias generadas por una válvula cardíaca defectuosa) o por agentes bioquímicos o físicos que causan daños graves en la membrana del eritrocito (p. ej., fijación del complemento o exposición a las toxinas de clostridios o el calor). Los hallazgos que permiten diferenciar la hemólisis intravascular y extravascular incluyen los siguientes:

- *Hemoglobinemia, hemoglobinuria* y *hemosiderinuria*. La hemoglobina liberada hacia la circulación es lo suficientemente pequeña para alcanzar el espacio urinario y allí se reabsorbe en parte por las células tubulares renales y se procesa a hemosiderina, que luego se elimina por la orina cuando se descaman las células tubulares renales.
- *Pérdida de hierro*, que provoca una deficiencia del mismo si persiste la hemólisis. Por el contrario, el reciclado de hierro por los fagocitos es muy eficiente y por eso la deficiencia de hierro no es una característica de las anemias hemolíticas extravasculares.

Un rasgo final de las hemólisis tanto intra- como extravasculares es una reducción de las concentraciones séricas de *haptoglobina*, una proteína plasmática que se une a la hemoglobina libre y luego se elimina de la circulación. Parece que los macrófagos «regurgitan» una cantidad suficiente de hemoglobina durante el consumo de eritrocitos para provocar una reducción de las concentraciones de haptoglobina, incluso cuando la hemólisis es puramente extravascular.

A continuación, revisaremos algunas de las anemias hemolíticas más frecuentes.

Esferocitosis hereditaria

Este trastorno se debe a un defecto hereditario (intrínseco) de la membrana eritrocítica que provoca la formación de esferocitos, células no deformables que son muy vulnerables a su secuestro y destrucción en el bazo. La esferocitosis hereditaria se transmite como un rasgo autosómico dominante, aunque una forma más grave de la enfermedad, la autosómica recesiva, afecta a un pequeño porcentaje de pacientes.

Patogenia

La esferocitosis hereditaria se debe a defectos heredados del esqueleto de la membrana, una red de proteínas que estabiliza la bicapa lipídica de los eritrocitos (fig. 12.1). La proteína principal del esqueleto de la membrana es la espectrina, un heterodímero flexible que se asocia por sí solo a un extremo y que se une a los filamentos cortos de actina en el otro. Estos contactos generan una red bidimensional que se conecta con las proteínas transmembrana banda 3 y glucoforina a través de las proteínas de anclaje anquirina, banda 4.2 y banda 4.1.

Las mutaciones que producen la esferocitosis hereditaria suelen afectar a la anquirina, la banda 3 o la espectrina. **La característica común de las mutaciones patógenas es que debilitan las interacciones verticales entre el esqueleto de la membrana y las proteínas intrínsecas de la membrana eritrocítica.** Este defecto desestabiliza la bicapa lipídica de los eritrocitos, de modo que de la membrana se liberan vesículas hacia la circulación cuando envejecen. En el proceso se pierde algo de citoplasma y, por tanto, la relación entre superficie y volumen disminuye progresivamente con el tiempo hasta que las células terminan siendo esféricas (v. fig. 12.1).

La función crítica del bazo en la esferocitosis hereditaria queda demostrada por el efecto beneficioso de la esplenectomía: aunque persistan el defecto de los eritrocitos y los esferocitos la anemia se corrige,. Los eritrocitos deben someterse a grados extremos de deformación para atravesar los cordones esplénicos. La forma discoidea de los eritrocitos normales les permite una variabilidad considerable respecto a los cambios de forma. Por el contrario, los esferocitos tienen una deformabilidad limitada y quedan secuestrados en los cordones esplénicos, en los que son destruidos por la gran cantidad de macrófagos residentes.

MORFOLOGÍA

En los frotis, los **esferocitos** son de color rojo oscuro y no muestran palidez central (fig. 12.2). La excesiva destrucción de eritrocitos y la anemia resultante provocan la hiperplasia compensadora de los progenitores eritrocíticos en la médula ósea, con un

booksmedicos.org

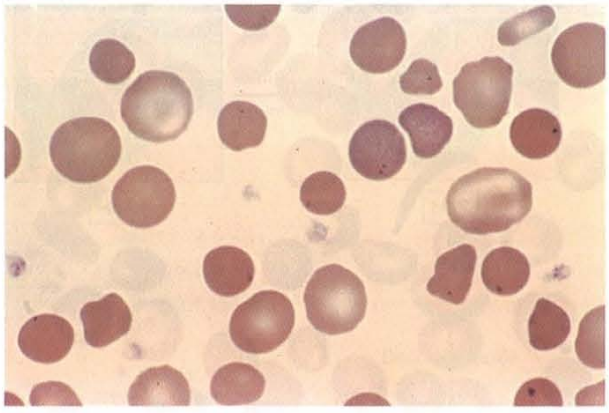


Figura 12.2 Esferocitosis hereditaria: frotis de sangre periférica. Obsérvense la anisocitosis y varios esferocitos hipercrómicos. También hay cuerpos de Howell-Jolly (restos pequeños del núcleo) en los eritrocitos de este paciente con asplenia. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

aumento de la producción de eritrocitos marcado por la reticulocitosis. La **esplenomegalia** es más frecuente y prominente en la esferocitosis hereditaria que en cualquier otra forma de anemia hemolítica. El peso del bazo varía entre 500 y 1.000 g, y su aumento de volumen da lugar a una importante congestión de los cordones esplénicos, con incremento del número de macrófagos. Los eritrocitos fagocitados se ven en el interior de los macrófagos que recubren los sinusoides y, en particular, dentro de los cordones. También se encuentran las demás características generales de la anemia hemolítica, incluida la **colelitiasis,** que se presenta en el 40 al 50% de los pacientes con esferocitosis hereditaria.

Características clínicas

Las características habituales son anemia, esplenomegalia e ictericia. La intensidad de la anemia es variable, entre subclínica y grave, aunque normalmente es moderada. Debido a su forma esférica, los eritrocitos de la esferocitosis hereditaria presentan una *fragilidad osmótica* aumentada cuando se introducen en soluciones salinas hipotónicas, una característica que ayuda a establecer el diagnóstico.

El curso es normalmente estable, aunque puede estar salpicado de *crisis aplásicas,* las más graves de las cuales se activan por una *infección por el parvovirus B19.* El virus muestra un marcado tropismo por los eritroblastos, que experimentan apoptosis durante la replicación del virus. Hasta que la respuesta inmunitaria controla la infección (habitualmente en 10-14 días), la médula ósea estará prácticamente vacía de progenitores de serie roja. Dado que la vida de los eritrocitos en la esferocitosis hereditaria está acortada, una falta de producción de eritrocitos, aunque sea por pocos días, provoca un deterioro rápido de la anemia. Pueden necesitarse transfusiones para mantener a los pacientes hasta que se elimina la infección.

No existe un tratamiento específico. La esplenectomía mejora la anemia porque elimina el principal foco de destrucción de los eritrocitos. Se deben sopesar los beneficios de la esplenectomía frente al aumento del riesgo de infecciones bacterianas graves, sobre todo en niños. La esplenectomía parcial está adquiriendo relevancia en los niños porque este abordaje consigue una mejora hematológica al tiempo que mantiene la protección frente a la sepsis. La desventaja que se asocia es que el bazo resecado de forma parcial acaba recuperando su tamaño y muchos pacientes deben ser intervenidos de nuevo para una segunda resección. La intención es conseguir retrasarla hasta la edad adulta, porque el riesgo de infecciones graves será menor.

Drepanocitosis

Las *hemoglobinopatías* constituyen un grupo de trastornos hereditarios causados por mutaciones hereditarias que provocan anomalías estructurales de la hemoglobina. La drepanocitosis, el prototipo de estas hemoglobinopatías, se debe a una mutación del gen de la β-globina que crea la hemoglobina drepanocítica (HbS). Se han descrito numerosas hemoglobinopatías más, pero son infrecuentes y no entran dentro del ámbito de esta obra.

La drepanocitosis es la anemia hemolítica familiar más frecuente. En las regiones de África en que el paludismo es endémico, la frecuencia del gen se acerca al 30% porque ejerce un efecto protector frente al paludismo por *Plasmodium falciparum.* En EE. UU., aproximadamente un 8% de los pacientes negros son portadores heterocigóticos de HbS y 1 de cada 600 tiene drepanocitosis.

Patogenia

La drepanocitosis se produce por una sustitución única de un aminoácido en la β-globina, que provoca una tendencia de la HbS desoxigenada a asociarse en polímeros. Las hemoglobinas normales están formadas por tetrámeros compuestos por dos pares de cadenas iguales. Como media, el eritrocito normal del adulto contiene un 96% de HbA ($\alpha 2\beta 2$), un 3% de HbA2 ($\alpha 2\delta 2$) y un 1% de Hb fetal (HbF, $\alpha 2\gamma 2$). En los pacientes con drepanocitosis, la HbA es completamente reemplazada por HbS, mientras que en los portadores heterocigóticos solo es sustituida aproximadamente la mitad. La HbS se diferencia de la HbA porque tiene un residuo de valina en lugar de glutamato en el sexto aminoácido de la β-globina. Cuando se desoxigena, las moléculas de HbS sufren un cambio de conformación que permite la formación de polímeros por los contactos intermoleculares en los que participa el residuo de valina anormal. Esos polímeros distorsionan el eritrocito, que adopta una forma alargada en semiluna u hoz (fig. 12.3).

La deformación drepanocítica de los eritrocitos es reversible inicialmente cuando se reoxigenan, pero la distorsión de la membrana que se produce en cada episodio drepanocítico provoca la entrada de calcio, que, a su vez, determina una pérdida de potasio y agua, así como un daño del esqueleto de la membrana. Con el tiempo, este daño acumulativo crea la *deformación drepanocítica irreversible de los eritrocitos,* que rápidamente se hemolizan.

Tres factores tienen especial importancia para determinar si se produce una polimerización con repercusión clínica de HbS en los pacientes:

- *Las concentraciones intracelulares de hemoglobinas distintas de HbS.* En los heterocigóticos, aproximadamente el 40% de la Hb es HbS, y el resto, HbA, que interactúa solo débilmente con la HbS desoxigenada. Como la HbA retrasa mucho la polimerización de la HbS, los eritrocitos de los heterocigóticos HbS tienen poca tendencia a formar drepanocitos *in vivo.* Se dice que estas personas tienen un *rasgo drepanocítico.* De un modo parecido, como la hemoglobina fetal (HbF) interactúa débilmente con la HbS, los recién nacidos con anemia drepanocítica no desarrollan la enfermedad hasta que la HbF disminuye a concentraciones adultas, algo que suele suceder a los 5-6 meses. La hemoglobina C (HbC), otra β-globina mutante, tiene un residuo de lisina en lugar del residuo normal de ácido glutámico en la posición 6. Aproximadamente un 2,3% de los afroamericanos son portadores heterocigóticos de HbC y aproximadamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

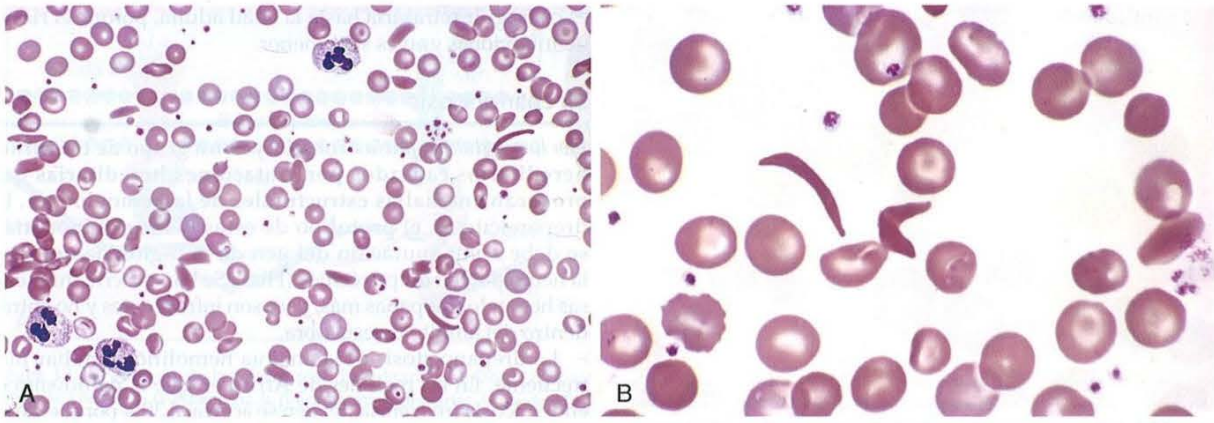


Figura 12.3 Drepanocitosis: frotis de sangre periférica. (A) La imagen de pequeño aumento muestra drepanocitos, anisocitosis, poiquilocitosis y dianocitos. (B) A mayor aumento, en el centro de la imagen se aprecia una célula irreversiblemente falciforme. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

1 de cada 1.250 recién nacidos son heterocigóticos compuestos HbC/HbS. HbC tiene una mayor tendencia a la agregación con HbS que HbA y por eso los heterocigóticos compuestos HbS/HbC tienen un trastorno sintomático por drepanocitosis llamado *enfermedad HbSC*.

- *La concentración intracelular de HbS.* Como la polimerización de la HbS desoxigenada depende en gran parte de la concentración, la deshidratación del eritrocito, que aumenta la concentración de Hb, facilita la deformación drepanocítica. Por el contrario, la coexistencia de una α-talasemia (descrita más adelante), que disminuye la concentración de Hb, reduce la deformación drepanocítica.
- *El tiempo necesario para que los eritrocitos pasen a través de la microvasculatura.* Los tiempos de tránsito normales de los eritrocitos a través de los lechos capilares son demasiado breves como para que se produzca una polimerización significativa de la HbS desoxigenada. Por eso, los tejidos que son más proclives a la obstrucción por drepanocitosis son aquellos en los que el flujo de sangre suele ser lento, como el bazo y la médula ósea. Sin embargo, pueden aparecer drepanocitos en otros lechos microvasculares cuando aparecen factores que retrasan el paso de los eritrocitos, sobre todo inflamación. Hay que recordar que la inflamación frena el flujo de sangre al aumentar la adhesión de los leucocitos y de los eritrocitos al endotelio e inducir el exudado de líquido a través de las extravasaciones de los vasos (v. capítulo 4). Además, los drepanocitos muestran una tendencia mayor que los eritrocitos normales a adherirse a las células endoteliales, aparentemente porque las crisis repetidas de deformación drepanocítica provocan daños en la membrana que hacen que los eritrocitos se vuelvan «pegajosos». Esos factores se unen para prolongar los tiempos de tránsito de los drepanocitos, con lo que aumenta la probabilidad de que la deformación drepanocítica tenga trascendencia clínica.

La formación de drepanocitos tiene dos consecuencias patológicas fundamentales: anemia hemolítica crónica de gravedad moderada por la lesión de la membrana del eritrocito y obstrucciones vasculares, que provocan una lesión isquémica del tejido y crisis de dolor (fig. 12.4). La vida media de los eritrocitos en la anemia drepanocítica es 20 días como promedio (una sexta parte de lo normal) y la gravedad de la hemólisis se correlaciona con el porcentaje de células que han sufrido un cambio drepanocítico irreversible y aparecen en la sangre. Por el contrario, la vasooclusión no se correlaciona con el número de eritrocitos convertidos de forma irreversible en drepanocitos, sino que parece depender de factores superpuestos, como infecciones, inflamación, deshidratación y acidosis, todos los cuales fomentan la tendencia de los eritrocitos a hacerse drepanocitos.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones anatómicas de la drepanocitosis se deben: 1) a la anemia hemolítica crónica grave; 2) al aumento de la degradación del hemo a bilirrubina, y 3) a las obstrucciones microvasculares, que provocan isquemia e infartos tisulares. En el frotis de sangre periférica son evidentes los eritrocitos alargados, fusiformes o en forma de barca, **irreversiblemente drepanocíticos** (v. fig. 12.3). Tanto la anemia como la estasis vascular dan lugar a los cambios grasos inducidos por la hipoxia en el corazón, en el hígado y en los túbulos renales. La **hiperplasia** compensadora **de los progenitores eritroides** es distinguible en la médula. La proliferación celular medular a menudo causa resorción ósea y formación secundaria de hueso nuevo, lo que hace que los huesos malares sean prominentes y conduce a cambios en la bóveda craneal que confieren el aspecto en «corte de pelo a cepillo» en las radiografías. Puede aparecer hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo.

En los niños, se aprecia una **esplenomegalia** moderada (el peso del bazo puede llegar a los 500 g) debido a la congestión de la pulpa roja, consecuencia del atrapamiento de los eritrocitos drepanocíticos. No obstante, la eritroestasia esplénica crónica produce daño hipóxico e infartos, que, a lo largo del tiempo, reducen el bazo a un resto de tejido atrófico inútil. Este proceso, denominado **autoesplenectomía,** se completa en la edad adulta.

La **congestión vascular,** la **trombosis** y el **infarto** afectan a todos los órganos, como huesos, hígado, riñón, retina, encéfalo, pulmón y piel. La médula ósea es particularmente propensa a la isquemia, debido a su flujo sanguíneo tan lento y a la elevada tasa metabólica. El priapismo, otro problema frecuente, puede provocar fibrosis peniana y disfunción eréctil. Al igual que sucede en otras anemias hemolíticas, es frecuente encontrar **hemosiderosis** y **litiasis biliar pigmentaria.**

Características clínicas

Desde su inicio, la enfermedad sigue un curso inexorable, con numerosas crisis bruscas. En general, la drepanocitosis homocigótica es asintomática hasta los 6 meses de edad, cuando se completa el cambio de HbF a HbS. La anemia es moderada

booksmedicos.org

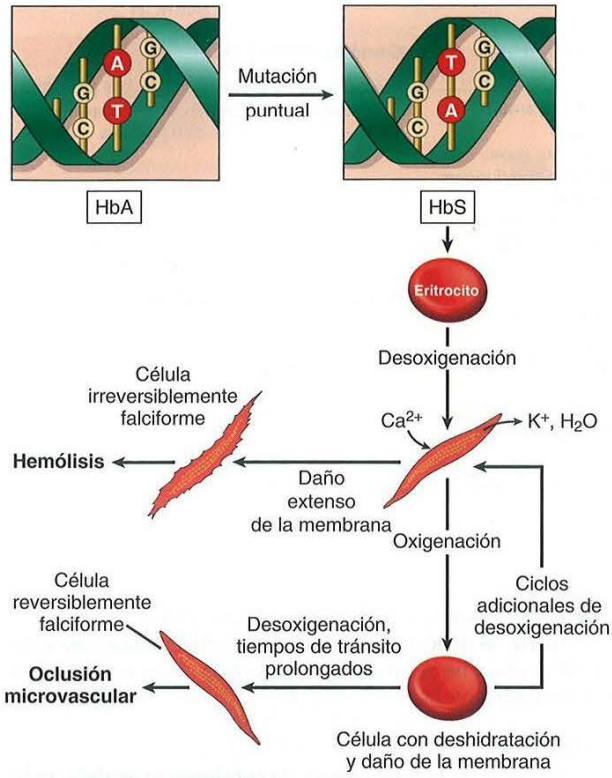


Figura 12.4 Fisiopatología de la drepanocitosis.

o grave y la mayoría de los pacientes tienen un hematocrito de entre el 18 y el 30% (intervalo normal: 38-48%). La hemólisis crónica se asocia a hiperbilirrubinemia y reticulocitosis compensadora.

Una lesión mucho más grave son las crisis vasooclusivas, que se asocian de forma característica a dolor y, con frecuencia, lesión tisular con una morbimortalidad importante. Las siguientes son algunas de las crisis vasooclusivas más graves y frecuentes:

- *Síndrome mano-pie,* que se debe a infarto de los huesos de las manos y los pies y que representa el síntoma de presentación más frecuente en los niños pequeños.
- *Síndrome torácico agudo,* en el cual el flujo lento de la sangre dentro de un pulmón inflamado (p. ej., una zona de neumonía) provoca la formación de drepanocitos en el seno de los lechos pulmonares hipóxicos. Esto exacerba la disfunción pulmonar y genera un círculo vicioso de deterioro de la hipoxemia pulmonar y sistémica, con drepanocitosis y vasooclusión. El síndrome torácico agudo también puede activarse por émbolos grasos originados en el hueso infartado.
- *Accidente cerebrovascular,* que a veces se asocia a un síndrome torácico agudo. El accidente cerebrovascular y el síndrome torácico agudo son las dos causas más importantes de muerte por isquemia.
- *Retinopatía proliferativa,* consecuencia de vasooclusiones en el ojo que pueden provocar una pérdida de agudeza visual y ceguera.

Otro acontecimiento grave, la *crisis aplásica,* se debe a la reducción brusca de la producción de eritrocitos. Al igual que en la esferocitosis hereditaria, suele ser desencadenada por la infección de los eritroblastos por el parvovirus B19. Aunque se trata de una dolencia grave, es autolimitada.

Además de estas crisis, los pacientes con drepanocitosis son propensos a presentar infecciones. Tanto los niños como los adultos con drepanocitosis tienen asplenia funcional, lo que los hace susceptibles a sufrir infecciones causadas por bacterias encapsuladas, por ejemplo por neumococos. En los adultos, la base de este «hipoesplenismo» es el autoinfarto. En la primera infancia, en una fase de aumento de tamaño del bazo, la congestión causada por los eritrocitos drepanocíticos atrapados interfiere, aparentemente, en el secuestro y en la muerte de las bacterias. Por tanto, incluso los niños con bazos aumentados de tamaño tienen riesgo de desarrollar una septicemia mortal. Los pacientes con drepanocitosis también están predispuestos a presentar una osteomielitis por *Salmonella,* debido posiblemente, en parte, a defectos adquiridos de la función de complemento que aún no se conocen con detalle.

En el frotis de sangre periférica de rutina realizado a sujetos homocigóticos con drepanocitosis se ven eritrocitos irreversiblemente drepanocíticos, mientras que en los casos con rasgo drepanocítico se puede inducir la deformación drepanocítica *in vitro* exponiendo las células a una hipoxia intensa. El diagnóstico se confirma mediante la demonstración de la HbS mediante electroforesis. El diagnóstico prenatal de la drepanocitosis puede realizarse analizando el ADN fetal obtenido mediante amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas.

La evolución clínica de la drepanocitosis es muy variable. Como consecuencia de las mejoras introducidas en el tratamiento sintomático, cada vez son más los pacientes que sobreviven hasta la edad adulta. En la actualidad, aproximadamente el 50% de los pacientes sobreviven más allá de los 50 años. De particular importancia es el tratamiento profiláctico con penicilina para prevenir las infecciones neumocócicas, en especial en los niños menores de 5 años.

El pilar del tratamiento es la hidroxiurea, un inhibidor «suave» de la síntesis de ADN. La hidroxiurea reduce las crisis de dolor y mejora la anemia al causar varios efectos, como son: 1) el incremento de las concentraciones de HbF; 2) un efecto antiinflamatorio, debido a la inhibición de la producción de leucocitos; 3) el aumento del tamaño de los eritrocitos, que reduce la concentración de hemoglobina intracelular, y 4) su metabolismo a NO, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Asimismo, se han obtenido resultados alentadores con el trasplante alogénico de médula ósea, que podría ser curativo.

Talasemia

Las talasemias son trastornos hereditarios causados por mutaciones en los genes de la globina que disminuyen la síntesis de la α-globina o β-globina. La reducción de la síntesis de una globina provoca no solo una deficiencia de Hb, sino también una lesión de los eritrocitos que se debe a precipitados formados por el exceso de cadenas de globina normales «no apareadas». Las mutaciones que provocan talasemia son frecuentes en algunas regiones del Mediterráneo, África y Asia en las que el paludismo es endémico. Al igual que sucede con la HbS, se ha propuesto que las mutaciones de la globina que tienen lugar en la talasemia son protectoras frente al paludismo causado por *Plasmodium falciparum.*

Patogenia

En las talasemias, enfermedades que son autosómicas codominantes, podemos encontrar diversas mutaciones en las cadenas de α-globina y β-globina. Como se ha descrito antes, la hemoglobina del adulto o HbA es un tetrámero compuesto por dos cadenas α y dos β. Las cadenas α están codificadas por dos genes de α-globina, que se encuentran en tándem en el cromosoma 16, mientras que las cadenas β están codificadas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 12.3 Clasificación clínica y genética de las talasemias

Síndrome clínico	Genotipo	Características clínicas	Genética molecular
β-talasemias			Principalmente mutaciones puntuales que provoquen defectos en la transcripción, corte y empalme o traducción del ARNm de la β-globina
β-talasemia mayor	β-talasemia homocigótica (β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+)	Anemia grave, necesita transfusiones de sangre periódicas	
β-talasemia intermedia	Variable (β^0/β^+, β^+/β^+, β^0/β, β^+/β)	Anemia moderadamente grave, pero no se necesitan transfusiones de sangre periódicas	
β-talasemia menor	β-talasemia heterocigótica (β^0/β, β^+/β)	Asintomática con anemia leve o ausente, se ven anomalías eritrocíticas	
α-talasemias			Principalmente, deleciones genéticas
Portador silente	–/α, α/α	Asintomática, sin anomalías eritrocíticas	
Rasgo de α-talasemia	–/–, α/α (asiáticos) –/α, –/α (negros africanos, asiáticos)	Asintomática, como la β-talasemia menor	
Enfermedad de HbH	–/–, –/α	Grave, se parece a la β-talasemia intermedia	
Hidropesía fetal	–/–, –/–	Mortal intraútero sin transfusiones	

ARNm, ácido ribonucleico mensajero; *HgH*, hemoglobina H.

por un único gen de β-globina, localizado en el cromosoma 11. Las características clínicas son muy variadas, en función de la combinación concreta de alelos mutados que herede el paciente (tabla 12.3), como se describe a continuación.

β-talasemia

Las mutaciones asociadas a la β-talasemia se encuadran en dos categorías: 1) β^0, en la que no se producen cadenas de β-globina, y 2) β^+, en las que la síntesis de β-globina está reducida (pero aún es detectable). La secuenciación de los genes de la β-talasemia ha demostrado la existencia de más de 100 mutaciones causantes diferentes, consistentes, en su mayoría, en cambios de una sola base. Las personas que heredan un alelo anómalo tienen *β-talasemia menor* (también conocida como *rasgo de β-talasemia*), que es asintomática o que cursa con síntomas leves. La mayoría de las personas que heredan dos alelos cualesquiera β^0 y β^+ presentan *β-talasemia mayor* y, en ocasiones, las que heredan al menos uno de los alelos β^+ tienen una enfermedad más leve, denominada *β-talasemia intermedia*. A diferencia de lo observado en la α-talasemia (descrita más adelante), en la β-talasemia subyacen deleciones génicas en casos poco frecuentes (v. tabla 12.3).

Las mutaciones responsables de la β-talasemia son diversas y alteran la síntesis de la β-globina de varias formas. Las mutaciones más frecuentes provocan una alteración de la separación del ARN, mientras que otras afectan al promotor del gen o las regiones codificantes de la β-globina. La naturaleza específica de la mutación determina si el resultado es un alelo β^+ o β^0.

La síntesis defectuosa de β-globina en la β-talasemia contribuye a la anemia por dos mecanismos: 1) formación inadecuada de HbA, que provoca que los eritrocitos sean pequeños (microcíticos) y poco hemoglobinados (hipocrómicos), y 2) acumulación de cadenas de α-globina no apareadas, que forman precipitados tóxicos que lesionan de forma grave las membranas de los eritrocitos y los precursores eritroides. Un alto porcentaje de los precursores eritroides están tan dañados que mueren por apoptosis (fig. 12.5), un fenómeno que se denomina *eritropoyesis ineficaz*, y los pocos eritrocitos que se producen tienen una vida acortada. La hematopoyesis ineficaz tiene otro efecto no deseado más: se asocia al incremento inadecuado de la absorción del hierro de la dieta, que, sin intervención médica, provoca, inevitablemente, la *sobrecarga de hierro*. El aumento de la absorción del hierro se debe a concentraciones inadecuadamente bajas de hepcidina, un regulador negativo de la absorción del hierro (v. más adelante).

α-talasemia

A diferencia de la β-talasemia, **la α-talasemia se debe principalmente a las deleciones que afectan a uno o más genes de la α-globina.** La gravedad de la enfermedad es proporcional al número de genes de α-globina que se han perdido (v. tabla 12.3). Por ejemplo, la pérdida de un gen aislado de α-globina produce un estado de portador silente, mientras que la deleción de los cuatro genes de α-globina es letal intrauterinamente, ya que los eritrocitos prácticamente no tienen capacidad para liberar oxígeno. Con la pérdida de tres genes de α-globina hay un exceso relativo de β-globina o (a edades tempranas) de cadenas de γ-globina. El exceso de cadenas de β-globina y de γ-globina en los tetrámeros relativamente estables de β4 y γ4, conocidos como *HbH* y *Hb Bart*, respectivamente, provoca un daño menor en la membrana que las cadenas libres de α-globina que se encuentran en la β-talasemia. Por tanto, la eritropoyesis ineficaz es menos pronunciada en la α-talasemia. Por desgracia, tanto la HbH como la Hb Bart tienen una afinidad anormalmente alta por el oxígeno y son ineficaces para liberar el oxígeno hacia los tejidos.

MORFOLOGÍA

Las morfologías que pueden observarse dependen de la lesión molecular subyacente específica. En un extremo del espectro está la β-talasemia menor y el rasgo de α-talasemia, en los cuales las anomalías están confinadas a la sangre periférica. En el frotis, los eritrocitos se ven pequeños (microcíticos) y pálidos (hipocrómicos), pero con una forma regular. A menudo, existen **dianocitos,** células con un aumento de la relación superficie-volumen que hace que el citoplasma se aglutine en un «charco» central de color rojo oscuro. En el otro extremo del espectro, en la β-talasemia mayor, el frotis de sangre periférica muestra **microcitosis, hipocromía, poiquilocitosis** (variación en la forma de la célula) y **anisocitosis** (variación en el tamaño celular) intensas. Asimismo, se observan eritrocitos nucleados (normoblastos), que reflejan el estímulo eri-

booksmedicos.org

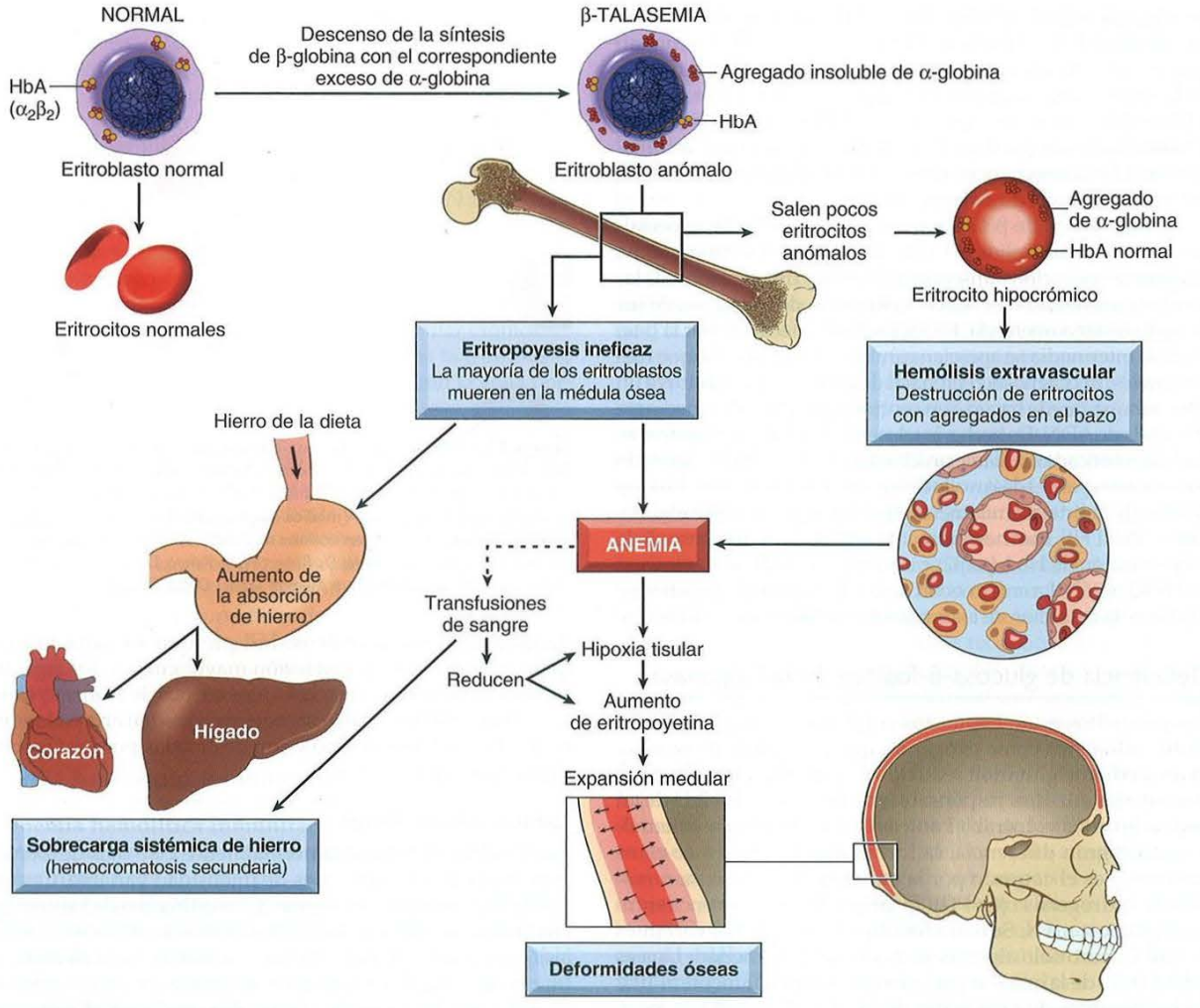


Figura 12.5 Patogenia de la β-talasemia mayor. Obsérvese que los agregados de la α-globina sobrante no son visibles en los frotis sanguíneos rutinarios. Las transfusiones de sangre se convierten en una espada de doble filo, ya que disminuyen la anemia y sus complicaciones derivadas, pero también aumentan la sobrecarga sistémica de hierro.

tropoyético subyacente. La β-talasemia intermedia y la enfermedad de la HbH se asocian a hallazgos en el frotis de sangre periférica que se sitúan entre esos dos extremos.

Las variaciones anatómicas que se producen en la β-talasemia mayor son similares, aunque más intensas, a las presentes en otras anemias hemolíticas. La eritropoyesis ineficaz y la hemólisis dan lugar a una hiperplasia llamativa de los progenitores eritroides, con cierta desviación a formas precoces. La médula eritropoyética expandida puede llenar por completo el espacio intramedular del esqueleto, invadir la corteza ósea, alterar el crecimiento óseo y producir **deformaciones óseas.** La hematopoyesis extramedular y la hiperplasia de los fagocitos mononucleares provocan **esplenomegalia,** hepatomegalia y linfoadenopatías prominentes. Los precursores eritropoyéticos ineficaces consumen los nutrientes, y producen retraso del crecimiento y cierto grado de **caquexia,** que recuerda a la que aparece en los pacientes oncológicos. Si no se toman las medidas pertinentes para prevenir la sobrecarga de hierro, con los años se desarrolla una **hemosiderosis** grave (v. fig. 12.5). La enfermedad de la HbH y la β-talasemia intermedia también se asocian a esplenomegalia, hiperplasia eritroide y retraso del crecimiento en relación con la anemia, pero con un cuadro menos grave que en la β-talasemia mayor.

Características clínicas

El rasgo de la β-talasemia y el de la α-talasemia a menudo son asintomáticos. Por lo general, solo se manifiestan con una anemia microcítica e hipocrómica leve, pero la esperanza de vida es normal. La anemia ferropénica se asocia a un aspecto de los eritrocitos similar y se debe excluir mediante la analítica adecuada (descrita más adelante).

La *β-talasemia mayor* se manifiesta en el período posnatal, a medida que disminuye la síntesis de HbF. Los niños afectados padecen retraso del crecimiento, que comienza en la primera infancia. Se mantienen con transfusiones de sangre, con lo que mejora la anemia y se reducen las deformaciones óseas asociadas a la eritropoyesis excesiva. Solo con transfusiones es posible sobrevivir hasta los 30 años, aunque se desarrolla gradualmente una sobrecarga sistémica de hierro debido a la captación inadecuada de hierro desde el intestino y a la sobrecarga de hierro en los eritrocitos transfundidos. Si los pacientes no son tratados de forma intensiva con quelantes del hierro, inevitablemente desarrollarán una disfunción cardíaca, provocada por la *hemocromatosis secundaria* y que a menudo es mortal entre la segunda y la tercera décadas de la vida. Cuando es posible, el trasplante de células madre hemato-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

poyéticas a una edad temprana es el tratamiento de elección. La *enfermedad de la HbH* y la *β-talasemia intermedia* no son tan graves como la β-talasemia mayor, ya que el desequilibrio de la síntesis de cadenas α-globina y β-globina no es grande y la hematopoyesis es más eficaz. La anemia es moderada y normalmente los pacientes no requieren someterse a transfusiones. En consecuencia, es raro ver la sobrecarga de hierro, tan frecuente en la β-talasemia mayor.

El diagnóstico de β-talasemia mayor se sospecha especialmente por el cuadro clínico. La electroforesis de Hb muestra una importante reducción o ausencia de la HbA y una elevación de las concentraciones de HbF. La concentración de HbA2 puede ser normal o estar aumentada. En los pacientes afectados por la β-talasemia intermedia se aprecian cambios parecidos, aunque menos graves. El diagnóstico prenatal de β-talasemia constituye un reto, aunque puede hacerse en centros especializados mediante el análisis de ADN. De hecho, la talasemia fue la primera enfermedad diagnosticada mediante pruebas basadas en el ADN, abriendo así el camino para el desarrollo del diagnóstico molecular. El diagnóstico de la β-talasemia menor se establece mediante electroforesis de la Hb, que normalmente muestra un descenso de la concentración de HbA ($\alpha 2\beta 2$) y un aumento de la concentración de HbA2 ($\alpha 2\delta 2$). La enfermedad de la HbH puede diagnosticarse mediante la detección de los tetrámeros de β4 en la electroforesis.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los eritrocitos están expuestos constantemente a oxidantes tanto endógenos como exógenos, que normalmente se inactivan mediante glutatión reducido (GSH). Las anomalías que afectan a las enzimas responsables de la síntesis de GSH dejan unos eritrocitos vulnerables ante la lesión oxidativa y la hemólisis. Con gran diferencia, la forma más frecuente de estos trastornos es el causado por la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). El gen de la G6PD se encuentra en el cromosoma X. Se han identificado más de 400 variantes de G6PD, pero solo algunas se asocian a enfermedad. Una es la G6PD A^-, de la que son portadores aproximadamente el 10% de los hombres de raza negra de EE. UU. La G6PD A^- tiene una actividad enzimática normal, pero con una vida media disminuida. Como los eritrocitos no sintetizan proteínas, las deficiencias de la actividad enzimática y del GSH aumentan progresivamente en los eritrocitos G6PD A^- más antiguos. A su vez, estas alteraciones hacen que los eritrocitos más mayores sean más sensibles al estrés oxidativo.

Patogenia

La deficiencia de G6PD se asocia a episodios transitorios de hemólisis intravascular causados por la exposición a un factor medioambiental (en general, agentes infecciosos o fármacos) que producen estrés oxidante. Los fármacos implicados son antipalúdicos (p. ej., primaquina), sulfonamidas, nitrofurantoína, fenacetina, ácido acetilsalicílico (en dosis altas) y derivados de la vitamina K. Con mayor frecuencia, las infecciones desencadenan episodios de hemólisis, que inducen la generación de oxidantes por los fagocitos dentro de la respuesta del huésped. Esos oxidantes, como el peróxido de hidrógeno, normalmente son absorbidos por la GSH, que se convierte en GSH oxidado en el proceso. Como la generación de GSH se altera en las células deficitarias de G6PD, los oxidantes son libres de «atacar» otros componentes de los eritrocitos, como las cadenas de globina. La hemoglobina oxidada se desnaturaliza y precipita, con lo que forma inclusiones intracelulares llamadas *cuerpos de Heinz*, que pueden dañar la membrana del eritrocito de forma tan grave que se produce hemólisis intravascular. Otras células que resultan

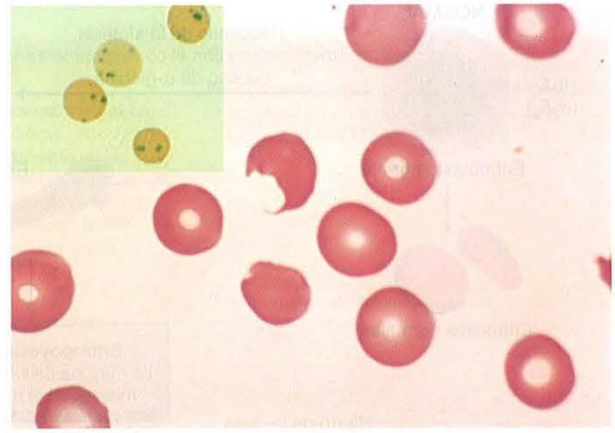


Figura 12.6 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa después de la exposición a un agente oxidante: frotis de sangre periférica. *Recuadro.* Eritrocitos con precipitados de globina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) mostrados mediante tinción supravital. A medida que los macrófagos esplénicos arrancan estas inclusiones se producen «células mordidas», similares a la que se aprecia en este frotis. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

dañadas con menos intensidad pierden su capacidad de deformación y sufren una lesión mayor cuando los fagocitos esplénicos intentan «arrancar» los cuerpos de Heinz, creando los *queratocitos* (fig. 12.6). Estas células quedan atrapadas en la recirculación hacia el bazo y son destruidas por los fagocitos (hemólisis extravascular).

Características clínicas

La hemólisis se desarrolla normalmente 2 o 3 días después de la exposición al fármaco y es de intensidad variable. Como la G6PD está ligada al cromosoma X, los eritrocitos de los hombres afectados son uniformemente deficientes y vulnerables ante la lesión oxidativa. Por el contrario, la inactivación aleatoria de un cromosoma X en las mujeres heterocigóticas (v. capítulo 7) crea dos poblaciones de eritrocitos, una normal y otra con deficiencia de G6PD. La mayoría de las mujeres portadoras no están afectadas, excepto las que tienen una gran proporción de eritrocitos deficientes (una casualidad que se conoce como *lionización desfavorable*). En caso de la variante G6PD A^-, se trata principalmente de los eritrocitos mayores que son susceptibles a la lisis. Como la médula compensa la anemia con el aumento de su producción de eritrocitos nuevos con las concentraciones adecuadas de G6PD, la hemólisis va disminuyendo, incluso si la exposición al fármaco continúa. En otras variantes, como la G6PD mediterránea, que se encuentra sobre todo en Oriente Medio, la deficiencia enzimática y la hemólisis que se producen con la exposición a los oxidantes son más graves.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una anemia hemolítica que se debe a mutaciones adquiridas en *PIGA*, un gen necesario para la síntesis de fosfatidilinositol glucano (PIG), que sirve como anclaje de membrana para muchas proteínas. Dado que *PIGA* está ligado al cromosoma X, las células normales solo tienen un gen de *PIGA* activo y una mutación del mismo es suficiente para producir una deficiencia de esta sustancia. Las mutaciones patógenas de la HPN se producen en un progenitor hematopoyético precoz que puede originar eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La descendencia de los clones con mutaciones de *PIGA* carece de la capacidad de elaborar proteínas «con una cola PIG», incluidas varias que

booksmedicos.org

limitan la actividad del complemento; en consecuencia, los eritrocitos derivados de precursores con una deficiencia de *PIGA* muestran una sensibilidad especial frente a la lisis por el complejo de ataque de membrana del complejo C5b-C9. Los leucocitos comparten la misma deficiencia, pero son menos sensibles al complemento que los eritrocitos, de forma que los eritrocitos soportan la mayor intensidad del ataque. La hemólisis nocturna que justifica el nombre de HPN se produce porque la fijación de complemento se activa por una reducción del pH de la sangre asociada al sueño (por la retención de CO_2). Sin embargo, la mayor parte de los pacientes tienen una presentación menos espectacular con anemia y deficiencia de hierro en relación con una hemólisis intravascular crónica.

La complicación más temida de la HPN es la trombosis, que suele afectar a los vasos abdominales, como la vena porta y hepática. El estado protrombótico se relaciona en cierta medida con una actividad excesiva del complemento, dado que el eculizumab, un anticuerpo que se une a C5 e inhibe la formación del complejo de ataque de membrana C5b-C9, reduce mucho la incidencia de trombosis y el grado de hemólisis intravascular. El eculizumab no afecta a los estadios precoces de la fijación del complemento, y los pacientes tratados siguen teniendo grados variables de hemólisis extravascular por el depósito de C3b en las superficies de los eritrocitos. La pérdida de la actividad de C5b-C9 en los pacientes tratados con eculizumab aumenta el riesgo de infecciones por *Neisseria*, sobre todo sepsis por meningococo; todos los pacientes tratados deben recibir vacuna frente a *Neisseria meningitidis* (meningococo).

Anemia hemolítica inmunitaria

La anemia hemolítica inmunitaria está causada por anticuerpos que se unen a determinantes en las membranas eritrocíticas. Esos anticuerpos pueden aparecer de forma espontánea o inducida por la presencia de agentes exógenos como fármacos o agentes químicos. La anemia hemolítica inmunitaria es poco frecuente y se clasifica en función de: 1) la naturaleza del anticuerpo, y 2) la presencia de las afecciones predisponentes (tabla 12.4).

El diagnóstico depende de la detección de anticuerpos o de complemento en los eritrocitos. Para ello, se utiliza la *prueba de Coombs directa*, en la que los eritrocitos del paciente se incuban con anticuerpos frente a inmunoglobulinas o complemento humanos. Cuando el resultado es positivo, esos anticuerpos hacen que los eritrocitos del paciente se agrupen (se aglutinen). Para identificar el objetivo del anticuerpo se utiliza la *prueba de Coombs indirecta*, que evalúa la capacidad del suero del paciente de aglutinar eritrocitos portadores de determinantes de superficie definidos.

Anemia hemolítica inmunitaria por anticuerpos calientes

En esta entidad, la hemólisis se debe a la unión de autoanticuerpos de alta afinidad a los eritrocitos, que posteriormente son eliminados de la circulación por los fagocitos en el bazo y otros lugares. Además de una eritrofagocitosis franca, el consumo incompleto («sorbitos») de los eritrocitos revestidos por anticuerpos por parte de los macrófagos elimina membrana y transforma los eritrocitos en *esferocitos*, que se destruyen con rapidez en el bazo, igual que sucede en la esferocitosis hereditaria (descrito anteriormente). La anemia hemolítica inmunitaria por anticuerpos calientes se debe a anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) o (con menos frecuencia) IgA que son activos a 37 °C. Más de un 60% de los casos son idiopáticos (primarios), mientras que otro 25% son secundarios a un trastorno inmunitario de base (como el lupus eritematoso sistémico) o se inducen por fármacos. La gravedad clínica es variable, pero la mayoría de los casos cursan con anemia crónica leve con esplenomegalia moderada y no necesitan tratamiento.

Los mecanismos de la hemólisis inducida por fármacos son variados y, en algunos casos, poco conocidos. Fármacos como la α-metildopa inducen autoanticuerpos frente a los componentes intrínsecos de los eritrocitos, en particular los antígenos de los grupos sanguíneos Rh. Cabe suponer que el fármaco altera de alguna forma la inmunogenia de los epítopos nativos, evitando la tolerancia de los linfocitos T (v. capítulo 5). Otros fármacos, como la penicilina, actúan como haptenos, de forma que provocan la respuesta de anticuerpos al unirse covalentemente a proteínas de la membrana eritrocítica. En ocasiones, los anticuerpos reconocen un fármaco en la circulación y forman inmunocomplejos que se depositan en los eritrocitos. En este caso, pueden fijar complemento y actuar como opsoninas. En ambos casos, pueden causar hemólisis.

Tabla 12.4 Clasificación de las anemias hemolíticas inmunitarias

Tipo anticuerpos calientes
Primaria (idiopática)
Secundaria: neoplasias malignas de linfocitos B (p. ej., leucemia linfocítica crónica), trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico), fármacos (p. ej., α-metildopa, penicilina, quinidina)
Tipo anticuerpos fríos
Aguda: infección por *Micoplasma*, mononucleosis infecciosa
Crónica: idiopática, neoplasias malignas linfoides de linfocitos B (p. ej., linfoma linfoplasmocítico)

Anemia hemolítica inmunitaria por anticuerpos fríos

La anemia hemolítica inmunitaria por anticuerpos fríos se debe, en general, a anticuerpos IgM de baja afinidad que se unen a las membranas eritrocíticas solo a temperaturas menores de 30 °C, como sucede en las partes acras (p. ej., orejas, manos y dedos de los pies) en un clima frío. Aunque la IgM ligada fija el complemento, los últimos pasos de la cascada del complemento son ineficientes a temperaturas menores de 37 °C y la mayoría de las células unidas a IgM captan algo de C3b, pero no sufren lisis intravascular. Cuando esas células se desplazan a zonas más calientes, se libera el anticuerpo IgM, que estaba unido débilmente, pero el recubrimiento de C3b permanece. Como el C3b es una opsonina (v. capítulo 2), las células son fagocitadas por los macrófagos, principalmente en el bazo y en el hígado; por tanto, en la mayoría de los casos la hemólisis es principalmente extravascular. La unión de IgM pentavalente también provoca la formación de enlaces cruzados entre los eritrocitos, que crearán cúmulos *(aglutinarán)*. El espesamiento de la sangre en los capilares debido a esta aglutinación a menudo produce el *fenómeno de Raynaud* en las extremidades de las personas afectadas. Las crioaglutininas también pueden aparecer de forma temporal en la fase de recuperación de una neumonía causada por especies de *Mycoplasma* o de una mononucleosis infecciosa y dar lugar a una anemia leve de poca trascendencia clínica. Las formas crónicas más importantes de anemia hemolítica por crioaglutininas se asocian a ciertas neoplasias malignas de linfocitos B o como una afección idiopática.

Anemia hemolítica como consecuencia de un traumatismo mecánico de los eritrocitos

La hemólisis de los eritrocitos por exposición a fuerzas mecánicas anormales se produce en dos situaciones principales. A nivel clínico, se puede producir una *hemólisis traumática* significativa por una prótesis valvular cardíaca defectuosa, que puede generar un flujo de sangre lo bastante turbulento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

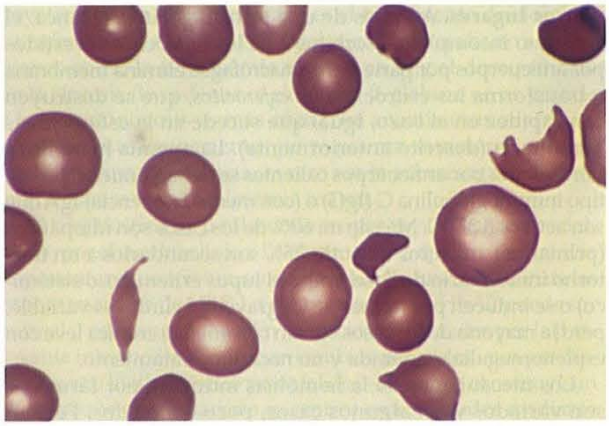


Figura 12.7 Anemia hemolítica microangiopática: frotis de sangre periférica. Esta muestra de un paciente con síndrome hemolítico urémico contiene varios eritrocitos fragmentados. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

como para cizallar los eritrocitos (efecto mezclador). Con mayor frecuencia, se produce de forma incidental durante una activación que implica una oscilación física repetida de una o más partes del cuerpo (p. ej., carreras de maratón, golpes de karate, tocar el bongo). La *anemia hemolítica microangiopática* se observa en estados patológicos en los que los vasos pequeños resultan obstruidos o estenosados parcialmente por lesiones que predisponen a la producción de daños mecánicos en los eritrocitos circulantes. La más frecuente de esas afecciones es la coagulación intravascular diseminada (CID) (v. más adelante), en la que los vasos se estrechan como consecuencia del depósito intravascular de fibrina. Otras causas de anemia hemolítica microangiopática son la hipertensión maligna, el lupus eritematoso sistémico, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico urémico (SHU) y el cáncer diseminado. La fragmentación mecánica de los eritrocitos *(esquistocitosis)* causa la aparición de las típicas «células en erizo», «células en casco» o «células triangulares» en los frotis de sangre periférica (fig. 12.7). Aunque la hemólisis microangiopática no representa un problema clínico importante por sí sola, a menudo indica la existencia de una afección subyacente grave.

Paludismo

Se calcula que el paludismo afecta a 500 millones de personas, de las que mueren más de 1 millón cada año, lo que la convierte en una de las enfermedades más graves que afectan al ser humano. El paludismo es endémico en Asia y África, pero el aumento de los desplazamientos en avión hace que en la actualidad se detecte en todo el mundo. Se debe a uno de cinco tipos de protozoos posibles. Entre ellos, el más importante es *Plasmodium falciparum*, que causa el paludismo terciano (paludismo por *P. falciparum*), un trastorno con una tasa de mortalidad elevada. Las otras cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al hombre (*Plasmodium malariae, Plasmodium vivax, Plasmodium knowlesi* y *Plasmodium ovale*) provocan una enfermedad relativamente benigna. Todas las variantes se transmiten a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* y los seres humanos son sus únicos reservorios naturales.

Patogenia

El ciclo vital del plasmodio es complejo (fig. 12.8). Cuando los mosquitos se alimentan de sangre humana, se introducen los *esporozoítos* procedentes de la saliva del mosquito y, en cuestión de minutos, infectan las células del hígado. Una vez allí, los parásitos se multiplican con rapidez para formar esquizontes que contienen miles de *merozoítos*. Tras un período de días a varias semanas, dependiendo de la especie de *Plasmodium*, los hepatocitos infectados liberan los merozoítos, que infectan rápidamente los eritrocitos. Los parásitos intraeritrocíticos continúan su reproducción asexual, produciendo más merozoítos, o dan lugar a *gametocitos* capaces de infectar al siguiente mosquito hambriento. Durante su reproducción asexual en los eritrocitos, cada una de las cuatro formas de paludismo evoluciona a *trofozoítos*. La fase asexual se completa cuando los trofozoítos dan lugar a nuevos merozoítos, que escapan tras lisar los eritrocitos.

El paludismo mortal por *P. falciparum* a menudo afecta a los vasos pequeños del cerebro, una complicación conocida como paludismo cerebral. Normalmente, las superficies de los eritrocitos tienen cargas negativas que interaccionan poco con las células endoteliales, pero la infección con *P. falciparum* induce la aparición de unas protuberancias de carga positiva en la superficie que contienen proteínas codificadas por el parásito, las cuales se unen a las moléculas de adhesión que se expresan en el endotelio activado. Parece que esta interacción está mediada por la participación de varias moléculas de adhesión de células endoteliales, como la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1), con el resultado del atrapamiento de los eritrocitos en las vénulas poscapilares. En una desafortunada minoría de pacientes, principalmente niños, este proceso afecta a los vasos cerebrales, con ingurgitación y oclusión.

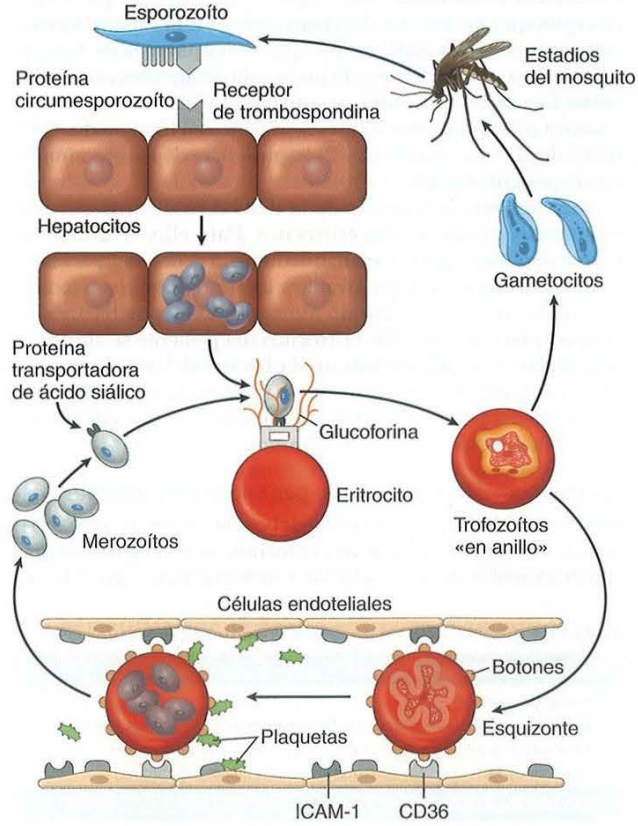


Figura 12.8 Ciclo vital de *Plasmodium falciparum*. *ICAM-1*, molécula de adhesión intercelular 1. *(Reproducido por el Dr. Jeffrey Joseph, Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Hospital, Boston, Massachusetts.)*

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los trofozoítos de cada una de las especies de *Plasmodium* en los eritrocitos tienen un aspecto característico, lo que permite a los expertos determinar qué especie es responsable de una infección mediante el estudio de unos frotis de gota gruesa de sangre periférica bien teñidos. La destrucción de los eritrocitos ocasiona una **anemia hemolítica,** con las consiguientes alteraciones y datos analíticos. Se libera un pigmento palúdico pardo característico derivado de la hemoglobina y que se llama **hematina** tras la rotura de los eritrocitos y esto provoca una decoloración del bazo, el hígado, los ganglios y la médula ósea. La activación de los mecanismos defensivos del huésped provoca una marcada hiperplasia de los fagocitos mononucleares, que determina una **esplenomegalia masiva** y en algunos casos hepatomegalia.

Características clínicas

Se liberan oleadas de merozoítos nuevos de los eritrocitos aproximadamente cada 24 h en el caso de *P. knowlesi*, 48 en *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum* y 72 h para *P. malariae*. Esta liberación coincide con agitación, escalofríos y fiebre episódicos. Un rasgo constante es la anemia hemolítica de gravedad variable. El *paludismo cerebral* asociado a *P. falciparum* es una entidad rápidamente progresiva que cursa con convulsiones, coma y muerte, por lo general en un plazo de días o semanas. Con más frecuencia el paludismo por *P. falciparum* sigue un curso crónico que puede estar marcado en cualquier momento por una *fiebre hemoglobinúrica,* una complicación poco frecuente en la que, tras un desencadenante aún desconocido, se produce una hemólisis intravascular masiva con hemoglobinemia, hemoglobinuria e ictericia.

Con la quimioterapia adecuada, el pronóstico de los pacientes con la mayoría de las formas de paludismo es bueno. No obstante, el paludismo por *P. falciparum* es cada vez más difícil de tratar debido a la aparición de cepas resistentes a fármacos. Es muy importante establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de forma precoz, dadas las consecuencias potencialmente graves de esta enfermedad. La solución definitiva sería disponer de una vacuna eficaz, un objetivo aún difícil de alcanzar que se persigue desde hace tiempo.

RESUMEN

ANEMIA HEMOLÍTICA

Esferocitosis hereditaria

- Trastorno autosómico dominante causado por mutaciones que afectan al esqueleto de la membrana eritrocítica, lo que provoca la pérdida de la membrana y la conversión final de los eritrocitos a esferocitos, que son fagocitados y eliminados en el bazo.
- Se manifiesta por anemia y esplenomegalia.

Drepanocitosis

- Trastorno autosómico recesivo que se produce como consecuencia de una mutación de la β-globina, que hace que la hemoglobina desoxigenada se asocie a sí misma y forme polímeros largos que distorsionan el eritrocito.
- El bloqueo de los vasos por las células drepanocíticas causa crisis de dolor e infartos tisulares, en particular en la médula ósea y el bazo.
- El daño de la membrana eritrocítica causado por crisis repetidas de formación drepanocítica da lugar a una anemia hemolítica moderada o grave.
- Los pacientes tienen un elevado riesgo de infecciones bacterianas y accidente cerebrovascular.

Talasemia

- Trastornos autosómicos codominantes causados por mutaciones en la α- o β-globina que reducen la síntesis de hemoglobina y dan lugar a anemia microcítica e hipocrómica. En la β-talasemia, las cadenas de α-globina sin emparejar forman agregados que dañan los precursores eritrocíticos y deterioran aún más la eritropoyesis.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)

- Trastorno ligado al cromosoma X, causado por mutaciones que desestabilizan la G6PD y hacen que los eritrocitos sean susceptibles al daño oxidativo.

Anemia hemolítica inmunitaria

- Causadas por anticuerpos frente a los componentes normales de los eritrocitos o a los antígenos modificados por los haptenos (como algunos fármacos).
- La unión del anticuerpo da lugar a la opsonización de los eritrocitos y hemólisis extravascular o (con muy poca frecuencia) a la fijación del complemento y hemólisis intravascular.

Paludismo

- Parásito intracelular de los eritrocitos que provoca hemólisis crónica de intensidad variable.
- El paludismo por *P. falciparum* puede ser mortal debido a que los eritrocitos infectados tienden a adherirse a los pequeños vasos del cerebro (paludismo cerebral).

ANEMIA POR REDUCCIÓN DE LA ERITROPOYESIS

Las anemias por reducción de la eritropoyesis engloban las causadas por un aporte inadecuado de nutrientes en la dieta, en particular hierro, ácido fólico y vitamina B_{12}. Otras anemias de este tipo son las asociadas a la insuficiencia de la médula ósea (anemia aplásica), una inflamación sistémica (anemia de la inflamación crónica) o infiltración de la médula ósea por un tumor o células inflamatorias (anemia mieloptísica). En esta sección se comentarán individualmente algunos ejemplos frecuentes de esta categoría de anemias.

Anemia ferropénica

La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más frecuente en el mundo y produce signos y síntomas clínicos principalmente relacionados con la anemia. En torno al 10% de las personas que viven en países desarrollados y del 25 al 50% de las que habitan en países en vías de desarrollo tienen anemia y en ambos entornos, la causa más frecuente es la deficiencia de hierro. Los factores responsables de la deficiencia de hierro difieren en las distintas poblaciones y se comprenden mejor al explicar el metabolismo normal del hierro.

La masa corporal total normal de hierro es de 2,5 g en las mujeres y de 3,5 g en los hombres. Aproximadamente el 80% del hierro corporal funcional está presente en la hemoglobina, y el resto se localiza en la mioglobina y las enzimas que contienen hierro (p. ej., catalasa o citocromos). La reserva de hierro, formada por la hemosiderina y el hierro unido a ferritina en el hígado, el bazo, la médula ósea y el músculo esquelético, contiene como media el 15-20% del hierro corporal total. Como la *ferritina sérica* procede en su mayor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

parte de esta reserva, su concentración es una buena medición de las reservas de hierro. La *evaluación del hierro en la médula ósea* es otro marcador fiable, aunque más invasivo, de las reservas de hierro. El hierro se transporta en el plasma unido a la proteína *transferrina*. En personas normales, la transferrina está saturada en un 33% aproximadamente con hierro, lo que condiciona que las concentraciones séricas de hierro sean de 120 µg/dl en los hombres y de 100 µg/dl en las mujeres, como media. En consecuencia, la capacidad total de fijación del hierro normal es de 300-350 µg/dl.

Dada la elevada prevalencia de la deficiencia de hierro, las presiones evolutivas han dado lugar a la aparición de vías metabólicas que están fuertemente sesgadas hacia la retención del hierro. El hierro se pierde a una velocidad de 1-2 mg/día por la descamación de las células epiteliales mucosas y cutáneas, y esta pérdida se tiene que compensar mediante la absorción de hierro de la dieta, que está estrechamente regulada (v. más adelante). La dieta occidental normal contiene entre 10 y 20 mg de hierro, en su mayor parte en el hemo de carnes y aves, y el resto en forma de hierro inorgánico en los vegetales. Aproximadamente el 20% del hierro hemo y el 1-2% del hierro no hemo es absorbible; por tanto, la dieta media occidental contiene suficiente hierro como para equilibrar las pérdidas diarias fijas.

La regulación de la absorción del hierro se produce en el duodeno (fig. 12.9). Tras su reducción mediante una reductasa férrica, el hierro ferroso (Fe^{2+}) es transportado a través de la membrana apical por el transportador 1 de metales divalentes

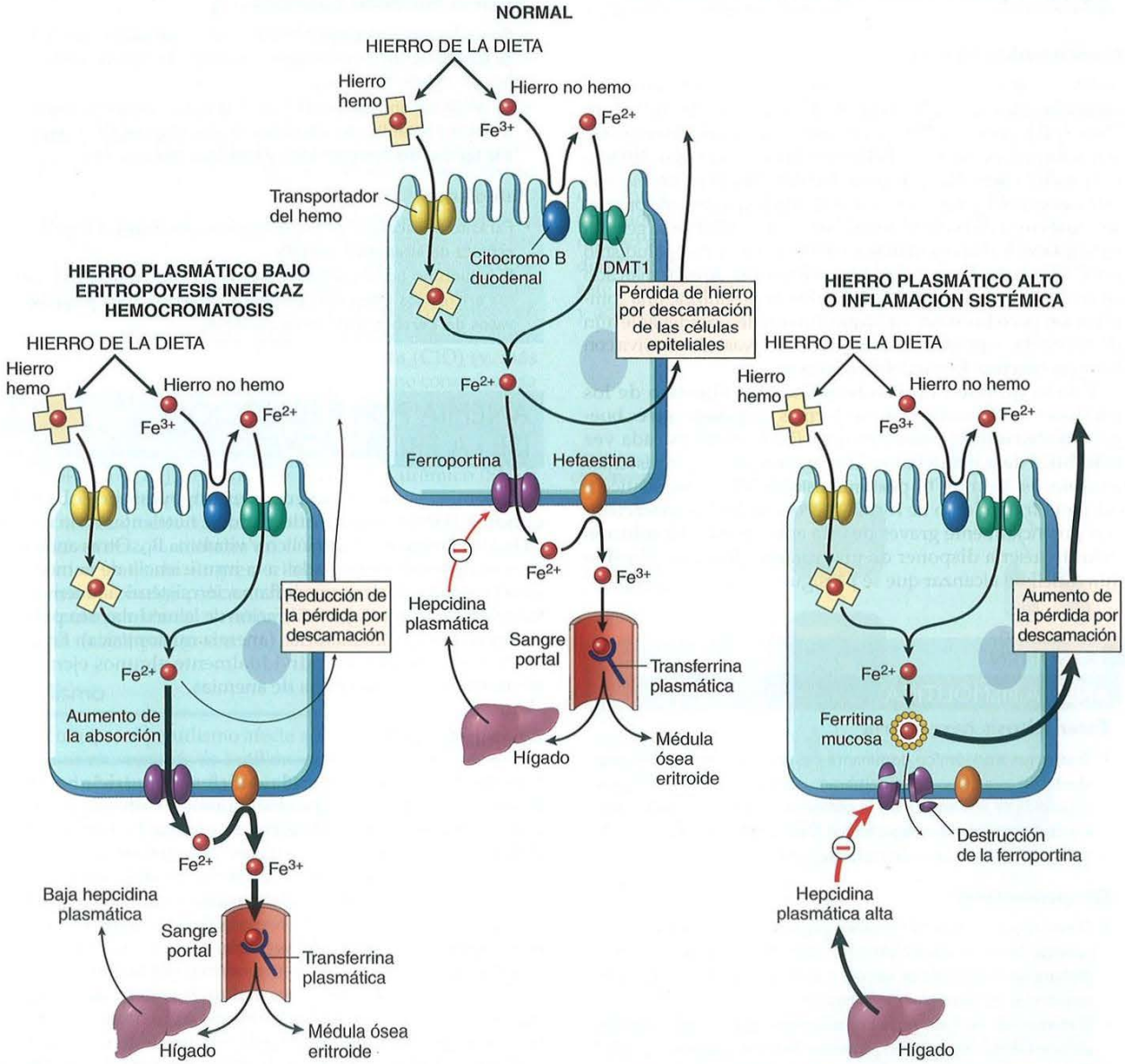


Figura 12.9 Regulación de la absorción del hierro. Se representa la captación del hierro hemo y no hemo en la célula epitelial duodenal que se comenta en el texto. Cuando los lugares de depósito del cuerpo se encuentran llenos de hierro y la actividad eritropoyética es normal, la hepcidina plasmática mantiene en equilibrio la captación y la pérdida de hierro para mantener la homeostasis mediante la regulación a la baja de la ferroportina y limitando la captación de hierro *(panel central)*. La hepcidina aumenta en presencia de inflamación sistémica o cuando las concentraciones de hierro son altas, reduciendo así la captación de hierro y aumentando las pérdidas del mismo por descamación de los duodenocitos *(panel derecho)* y disminuye en presencia de una concentración baja de hierro plasmático o en la hemocromatosis primaria, consiguiendo una mayor captación de hierro *(panel izquierdo)* con una menor descamación. *DMT1*, transportador 1 de metal divalente.

booksmedicos.org

(DMT1). Después, un segundo transportador, la ferroportina, desplaza el hierro desde el citoplasma hacia el plasma a través de la membrana basolateral. A continuación, el hierro recién absorbido se oxida mediante hefaestina y ceruloplasmina a hierro férrico (Fe^{3+}), la forma del hierro que se une a la transferrina. Tanto el DMT1 como la ferroportina se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo y también participan en el transporte del hierro en otros tejidos. Como podemos ver en la figura 12.9 (panel central), una parte del hierro que entra en los enterocitos se libera hacia la transferrina desde la ferroportina, mientras que el resto se incorpora en la ferritina citoplásmica y se pierde por la exfoliación de las células de la mucosa.

El porcentaje de hierro que se absorbe viene regulado por la hepcidina, un péptido pequeño que se sintetiza y secreta en el hígado por un mecanismo dependiente del hierro. En general, las concentraciones plasmáticas elevadas de hierro fomentan la producción de hepcidina, mientras que las concentraciones bajas la inhiben. Sin embargo, la producción de hepcidina también es sensible a la inflamación y a factores liberados por los eritroblastos en la médula ósea. En concreto, las concentraciones de hepcidina aumentan en presencia de inflamación sistémica por los efectos directos de mediadores inflamatorios como la IL-6 sobre los hepatocitos y también en presencia de una hematopoyesis ineficaz, que se caracteriza por un aumento de la cantidad de eritroblastos en la médula ósea. La hepcidina circula hacia el duodeno, donde se une a la ferroportina e induce su internalización y degradación. De este modo, cuando las concentraciones de hepcidina son elevadas (v. fig. 12.9, panel derecho), como se observa cuando las concentraciones de hierro son altas o existe inflamación sistémica, las concentraciones de ferroportina disminuyen y se incorpora más hierro a la ferritina citoplásmica y se elimina por excreción. Por el contrario, cuando las concentraciones de hepcidina son bajas (v. fig. 12.9, panel izquierdo), como sucede con la deficiencia de hierro, en la hematopoyesis ineficaz o cuando algunos defectos genéticos producen una hemocromatosis primaria (v. capítulo 16), aumentará el transporte basolateral de hierro. En la deficiencia de hierro, la supresión de la hepcidina resulta beneficiosa porque permite corregir la deficiencia, pero unas concentraciones anormalmente bajas de hepcidina, como se observa en la hemocromatosis primaria, acaban ocasionando una sobrecarga de hierro sistémico.

Patogenia

La deficiencia de hierro surge en varias situaciones:

- **La pérdida crónica de sangre es la causa más importante de anemia ferropénica en el mundo occidental.** Los orígenes más frecuentes de hemorragia se localizan en el tubo digestivo (p. ej., úlceras pépticas, cáncer de colon o hemorroides) y en el aparato genital femenino (p. ej., menorragia, metrorragia o cáncer endometrial).
- **En el mundo industrializado, la ingesta baja y la escasa biodisponibilidad debidas, sobre todo, a dietas principalmente vegetarianas son las causas más frecuentes de la deficiencia de hierro.** En EE. UU., la ingesta alimentaria baja es una causa poco frecuente, aunque, en ocasiones, se detecta en lactantes que reciben exclusivamente leche, en personas necesitadas, en ancianos y en adolescentes que subsisten consumiendo predominantemente comida basura.
- En todo el mundo, durante el embarazo y la primera infancia, se observa un aumento de la demanda, que no es cubierta por la ingesta alimentaria normal.
- La malabsorción puede aparecer en caso de enfermedad celíaca o después de una gastrectomía (v. capítulo 15).

Con independencia de la causa, la deficiencia de hierro se desarrolla de forma insidiosa. En primer lugar, se produce la depleción de las reservas de hierro, lo que se manifiesta con el descenso de la ferritina sérica y la ausencia de hierro teñible en la médula ósea. Después, disminuye el hierro sérico y aumenta la transferrina sérica, y, finalmente, disminuye la capacidad de sintetizar hemoglobina, mioglobina y otras proteínas que contienen hierro, lo que da lugar a anemia microcítica, deterioro del rendimiento laboral y cognitivo e, incluso, un descenso de la inmunocompetencia.

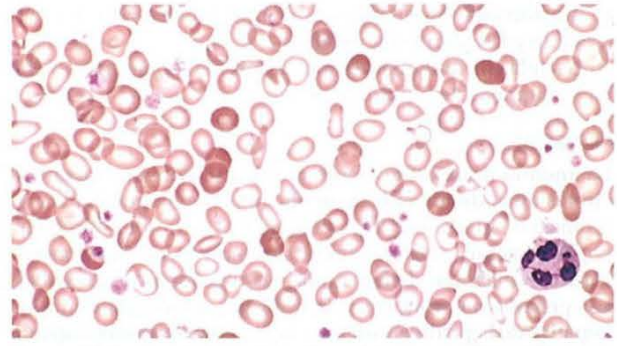


Figura 12.10 Anemia ferropénica: frotis de sangre periférica. Obsérvese el aumento de la palidez central de la mayoría de los eritrocitos. Destacan en contraste las células dispersas completamente llenas de hemoglobina, procedentes de una transfusión sanguínea reciente. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Características clínicas

En la mayoría de los casos, la anemia ferropénica es leve y asintomática. Incluso en los casos graves pueden aparecer solo manifestaciones inespecíficas, como debilidad, apatía y palidez. En caso de anemia de larga evolución, es posible que aparezcan anomalías ungueales, como adelgazamiento, aplanamiento y coiloniquia. Una complicación neuroconductual curiosa, aunque característica, es la *pica*, la compulsión de ingerir sustancias no alimentarias, como tierra o arcilla.

En el frotis de sangre periférica, los eritrocitos son *microcíticos* e *hipocrómicos* (fig. 12.10). Entre los criterios diagnósticos se encuentran anemia, índices eritrocíticos hipocrómicos y microcíticos, ferritina sérica y concentraciones de hierro bajas, saturación de transferrina baja, aumento de la capacidad total de fijación del hierro, y, en último término, la respuesta al tratamiento con hierro. Por motivos que se desconocen, la cifra de plaquetas a menudo está elevada. Las concentraciones de eritropoyetina están aumentadas, pero la respuesta medular está mitigada por la deficiencia de hierro. Por tanto, la celularidad, por lo general, solo está ligeramente aumentada.

Es frecuente que las personas con anemia ferropénica fallezcan, pero prácticamente nunca por su causa. Un aspecto importante es que la anemia microcítica e hipocrómica no es una enfermedad en las personas bien nutridas, sino un síntoma de algún trastorno subyacente.

Anemia de la inflamación crónica

A menudo denominada como anemia de la enfermedad crónica, la anemia asociada a la inflamación crónica es la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados. A primera vista, es similar a la anemia de la deficiencia de hierro, pero se produce por la supresión de la eritropoyesis como consecuencia de la inflamación sistémica. Se presenta en varios trastornos asociados a la inflamación mantenida:

- Infecciones microbianas crónicas, como la osteomielitis, la endocarditis bacteriana y el absceso de pulmón.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- Trastornos inmunitarios crónicos, como la artritis reumatoide y la enteritis regional.
- Neoplasias malignas, como el linfoma de Hodgkin y los carcinomas de pulmón y mama.

Patogenia

La anemia de la inflamación crónica se debe a concentraciones altas de hepcidina en plasma, que bloquea la transferencia de hierro hacia los precursores eritroides al regular negativamente la ferroportina en los macrófagos. Las concentraciones elevadas de hepcidina se relacionan con las citocinas proinflamatorias, como la IL-6, que aumentan la síntesis hepática de hepcidina. Además, la inflamación crónica atenúa la síntesis de eritropoyetina en el riñón, reduciendo así la producción de eritrocitos por la médula. Las ventajas funcionales de esas adaptaciones en el contexto de una inflamación sistémica no están claras; es posible que permitan inhibir el crecimiento de microorganismos dependiente del hierro o que potencien ciertos aspectos de la inmunidad del huésped.

Características clínicas

Al igual que en la anemia por deficiencia de hierro, las concentraciones séricas de hierro, en general, son bajas en la anemia de la enfermedad crónica, y los eritrocitos pueden ser ligeramente hipocrómicos y microcíticos. A diferencia de lo observado en la anemia ferropénica, sin embargo, la reserva de hierro en la médula ósea y la ferritina sérica están aumentadas, y la capacidad total de fijación del hierro está disminuida. La administración de eritropoyetina y hierro puede mejorar la anemia, pero solo el tratamiento eficaz de la afección subyacente es curativo.

Anemias megaloblásticas

Las dos causas principales de anemia megaloblástica son las deficiencias de folato y de vitamina B_{12}. Ambas vitaminas son necesarias para la síntesis de ADN, y los efectos de su deficiencia en la hematopoyesis son esencialmente idénticos. No obstante, las causas y consecuencias de las deficiencias de folato y vitamina B_{12} presentan algunas diferencias importantes. En primer lugar, se revisan algunas características comunes y luego se abordan algunos aspectos específicos de la deficiencia de folato y vitamina B_{12}.

Patogenia

La anemia megaloblástica se produce por defectos metabólicos que determinan una síntesis inadecuada de timidina, uno de los ladrillos con los que se elabora el ADN. Como se analizará, el folato y la vitamina B_{12} son factores esenciales para la síntesis de timidilato, importante para la replicación del ADN. La deficiencia de timidina produce alteraciones en las células de división rápida de todo el cuerpo, pero la médula ósea hematopoyética es la más afectada. Como la síntesis de ARN y los elementos del citoplasma siguen su evolución a una velocidad normal y, por tanto, aventajan a la evolución del núcleo, los precursores hematopoyéticos muestran *asincronía núcleo-citoplasma* (descrita más adelante). Este trastorno de la maduración contribuye a la anemia de varias formas. Muchos progenitores eritrocíticos muestran defectos tan importantes en la síntesis del ADN que sufren apoptosis en la médula *(hematopoyesis ineficaz)*. Otros maduran hasta eritrocitos, pero después de pocas divisiones celulares, lo que disminuye aún más la salida de eritrocitos. Los precursores de granulocitos y plaquetas también están afectados (aunque no tan gravemente), y la mayoría de los casos presentan pancitopenia (anemia, trombocitopenia y granulocitopenia).

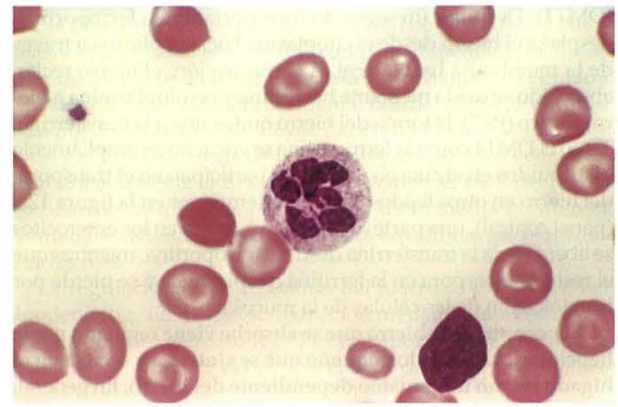


Figura 12.11 Anemia megaloblástica. Un frotis de sangre periférica muestra un neutrófilo hipersegmentado con un núcleo hexalobulado. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

MORFOLOGÍA

Algunas características morfológicas son comunes a todas las formas de anemia megaloblástica. La médula ósea es intensamente hipercelular y contiene numerosos progenitores eritroides megaloblásticos. Los **megaloblastos** son más grandes que los progenitores eritroides normales (normoblastos), y tienen una cromatina nuclear tenue y finamente reticulada (lo que indica inmadurez nuclear). A medida que los megaloblastos se diferencian y van adquiriendo hemoglobina, el núcleo retiene su cromatina finamente distribuida y no sufre el proceso de formación de cúmulos, característico de los normoblastos, un ejemplo clásico de asincronía núcleo-citoplasma. Los precursores granulocíticos también muestran asincronía núcleo-citoplasma, lo que da lugar a **metamielocitos gigantes.** Los megacariocitos también pueden ser anormalmente grandes, con núcleos multilobulados de formas extrañas.

En sangre periférica, la modificación más temprana es la aparición de **neutrófilos hipersegmentados** (fig. 12.11), que aparecen antes de que se inicie la anemia. Los neutrófilos normales tienen tres o cuatro lóbulos en el núcleo, pero en las anemias megaloblásticas a menudo tienen cinco o más. Típicamente, entre los eritrocitos se pueden ver **macroovalocitos (con forma de huevo),** con un VCM a menudo mayor de 110 fl (normal: 82-96 fl). Aunque los macrocitos tienen un aspecto hipercrómico, en realidad, su contenido de hemoglobina es normal. También es posible observar plaquetas grandes, con formas anómalas. Asimismo, se producen cambios morfológicos en otros sistemas, en especial en el tubo digestivo, que dan lugar a algunas de las manifestaciones clínicas.

Anemia por deficiencia de folato (ácido fólico)

La deficiencia de folato suele ser consecuencia de una ingesta inadecuada en la dieta, que a veces se complica por un aumento de las necesidades metabólicas. Aunque existe folato virtualmente en todos los alimentos, se destruye tras 10-15 min de cocinado y por eso las reservas de folato son marginales en un número sorprendente de personas sanas. El riesgo de deficiencia franca de folato es máximo en personas con una mala dieta (pobres, indigentes y ancianos) o que tienen un aumento de las demandas metabólicas (gestantes y pacientes con anemias hemolíticas crónicas, como

booksmedicos.org

la drepanocitosis). La deficiencia puede deberse también a trastornos en la absorción o el metabolismo. Los folatos de los alimentos se encuentran principalmente en forma de poliglutamato y deben ser escindidos a monoglutamatos para su absorción, un cambio que se inhibe por los alimentos ácidos y por sustancias presentes en las judías y otras legumbres. Algunos fármacos, como la fenitoína, también interfieren en la absorción del folato, mientras que otros, como el metotrexato, inhiben el metabolismo del folato. Los trastornos malabsortivos, como la *enfermedad celíaca* y el *esprúe tropical*, que afectan al tercio proximal del intestino delgado en el que se absorbe el folato, pueden también alterar la captación del mismo.

Patogenia

El metabolismo y las funciones del folato son complejos. En este momento, baste con decir que su conversión dentro de las células de dihidrofolato a tetrahidrofolato por *la dihidrofolato reductasa* es especialmente importante. El tetrahidrofolato actúa como aceptor y donante de unidades de un carbono en varias reacciones que son necesarias para la síntesis de monofosfato de desoxitimidina (dTMP). Cuando las reservas intracelulares de folato disminuyen, se sintetiza una cantidad de dTMP insuficiente y se bloquea la replicación del ADN, con la consiguiente anemia megaloblástica.

Características clínicas

El inicio de la anemia por deficiencia de folato es insidioso, y se asocia a síntomas inespecíficos como debilidad y fatigabilidad fácil. El cuadro clínico puede complicarse por la deficiencia simultánea de otras vitaminas, especialmente en alcohólicos. Dado que las células que recubren el tubo digestivo, como las del sistema hematopoyético, tienen un ciclo celular muy rápido, los síntomas relacionados con el tubo digestivo, como úlceras en la lengua, son frecuentes. A diferencia de lo que sucede en la deficiencia de vitamina B_{12} (descrita más adelante), no se producen anomalías neurológicas.

El diagnóstico de la anemia megaloblástica es fácil de realizar a partir del estudio de un frotis de sangre periférica y de la médula ósea. La anemia por deficiencia de folato se distingue mejor de la anemia por deficiencia de vitamina B_{12} al medir las concentraciones séricas y eritrocíticas de folato y vitamina B_{12}.

Anemia por deficiencia de vitamina B_{12} (cobalamina)

La vitamina B_{12} aparece de forma generalizada en los alimentos, resiste a la cocción y el cocinado e incluso se sintetiza por la flora intestinal. Por eso, a diferencia de lo que sucede con el folato, la deficiencia de esta vitamina prácticamente nunca se debe a una ingesta inadecuada, salvo en vegetarianos que no consumen nunca leche ni huevos. Las deficiencias se deben típicamente a alteraciones que dificultan su absorción, un proceso complejo con los siguientes pasos:

1. La digestión péptica libera la vitamina B_{12} de la dieta, permitiendo así su unión a una proteína de la saliva llamada *haptocorrina*.
2. Al llegar al duodeno, los complejos haptocorrina-B_{12} son procesados por las proteasas pancreáticas y la B_{12} es liberada, que, en ese momento, se une al *factor intrínseco* secretado desde las células parietales de la mucosa del fondo gástrico.
3. Los complejos factor intrínseco-B_{12} llegan hasta el íleon distal y se unen a la cubilina, un receptor para el factor intrínseco, y son captadas hacia el interior de los enterocitos.
4. La vitamina B_{12} absorbida es transferida entonces atravesando las membranas basolateral de los enterocitos hacia la *transcobalamina* plasmática, que libera la vitamina B_{12} en el hígado y otras células del cuerpo.

Tras su absorción, el cuerpo maneja la vitamina B_{12} de una forma muy eficiente. Se almacena en el hígado, que normalmente contiene suficientes reservas como para cubrir las necesidades durante 5-20 años. Dado que existen grandes depósitos hepáticos, las presentaciones clínicas de la deficiencia de esta vitamina se producen tras años de malabsorción no diagnosticada.

Patogenia

La causa más frecuente de deficiencia de vitamina B_{12} es la *anemia perniciosa*, que parece consecuencia del ataque autoinmunitario de la mucosa gástrica que suprime la síntesis de factor intrínseco. A nivel histológico, se encuentra una *gastritis crónica atrófica* caracterizada por la pérdida de células parietales, un importante infiltrado de linfocitos y células plasmáticas y cambios megaloblásticos en las células mucosas igual que sucede en los precursores eritroides. En el suero de la mayor parte de los pacientes afectados se encuentran *autoanticuerpos* de varios tipos, que bloquean la unión de la vitamina B_{12} al factor intrínseco o la unión del complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} a la cubilina. Los autoanticuerpos se emplean con fines diagnósticos, pero no se consideran la causa principal de la patología; parece más bien que la *respuesta de linfocitos T autorreactivos* inicia una lesión de la mucosa gástrica y desencadena la producción de autoanticuerpos. Cuando la masa de células secretoras de factor intrínseco disminuye por debajo de un umbral (y se agotan las reservas de vitamina B_{12} almacenada), aparecerá la anemia.

Otras causas de la malabsorción de vitamina B_{12} son la *gastrectomía* (debido a la pérdida de las células productoras de factor intrínseco), *resección ileal* (debido a la pérdida de las células que absorben el complejo factor intrínseco-B_{12}) y trastornos que alteran la función del íleon distal (como la *enfermedad de Crohn*, el *esprúe tropical* y la *enfermedad de Whipple*). La *atrofia gástrica* y la *aclorhidria* interfieren en la producción de ácido y pepsina, en particular en personas mayores, sustancias necesarias para liberar la vitamina B_{12} de su forma unida en los alimentos.

Los defectos metabólicos responsables de la anemia por deficiencia de vitamina B_{12} están entrelazados con el metabolismo del folato. La vitamina B_{12} es necesaria para el reciclado del tetrahidrofolato que, como se ha comentado anteriormente, es la forma de folato necesaria para que se produzca la síntesis de ADN. De acuerdo con esta relación, la anemia de la deficiencia de vitamina B_{12} se revierte con la administración de folato.

Por el contrario, la administración de folato no previene, e incluso empeora en muchos casos, algunos síntomas neurológicos que son específicos de la deficiencia de vitamina B_{12}. Las lesiones neurológicas principales asociadas a la deficiencia de vitamina B_{12} son la desmielinización de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, en ocasiones empezando en los nervios periféricos. Con el tiempo, sobreviene la degeneración de los axones. La intensidad de las manifestaciones neurológicas no está relacionada con el grado de la anemia; de hecho, la enfermedad neurológica puede presentarse en ausencia de una anemia megaloblástica manifiesta.

Características clínicas

Las manifestaciones de la deficiencia de vitamina B_{12} no son específicas. Al igual que sucede con todas las anemias, los hallazgos consisten en palidez, fatigabilidad fácil y, en casos graves, disnea e incluso insuficiencia cardíaca congestiva. El aumento de la destrucción de progenitores eritroides por la eritropoyesis ineficaz puede producir una *ictericia leve*, y los cambios megaloblásticos en el epitelio bucofaríngeo hacen que la *lengua* sea *roja oscura*. La *enfermedad de la médula*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

espinal comienza con un cuadro simétrico de adormecimiento, hormigueos y sensación de quemazón en manos o pies, a los que siguen inestabilidad de la marcha y pérdida de la sensación postural, en particular en los dedos de los pies. Aunque la anemia responde de una forma espectacular a la administración parenteral de vitamina B_{12}, las manifestaciones neurológicas a menudo no se resuelven. Como se comenta en el capítulo 15, los pacientes con anemia perniciosa tienen un riesgo aumentado de desarrollar un carcinoma gástrico.

Los hallazgos que respaldan el diagnóstico de deficiencia de vitamina B_{12} son: 1) concentraciones séricas bajas de vitamina B_{12}; 2) concentraciones séricas de folato normales o elevadas; 3) anemia macrocítica moderada o grave; 4) leucopenia con granulocitos hipersegmentados, y 5) una respuesta muy llamativa de los reticulocitos (en 2-3 días) a la administración parenteral de vitamina B_{12}. La anemia perniciosa se asocia a todos estos hallazgos además de a la presencia de anticuerpos séricos frente al factor intrínseco.

Anemia aplásica

La anemia aplásica es un trastorno en el que las células madre mieloides pluripotenciales están suprimidas, lo que provoca insuficiencia de la médula ósea y pancitopenia. La médula ósea a menudo carece por completo de elementos hematopoyéticos reconocibles. Debe distinguirse de la aplasia eritrocítica pura, en la que solo se afectan los progenitores eritroides y la anemia es la única manifestación.

Patogenia

No se comprende bien la patogenia de la anemia aplásica, pero se han postulado dos etiologías: una supresión extrínseca de mecanismo inmunitario de los progenitores medulares y una alteración intrínseca de las células madre. Los estudios experimentales se han centrado en un modelo en el cual los linfocitos T activados suprimen las células madre hematopoyéticas. Se plantea que las células madre sufren alteraciones antigénicas inicialmente por la exposición a fármacos, agentes infecciosos u otras agresiones ambientales todavía no identificadas. Esto determina una respuesta inmunitaria celular, durante la cual los linfocitos T_H1 activados producen citocinas, como el interferón γ (IFN-γ) y TNF, que suprimen y destruyen los progenitores hematopoyéticos. Esta posibilidad viene apoyada por el hecho de que el tratamiento inmunodepresor frente a los linfocitos T recupere la hematopoyesis en un 60-70% de los casos.

Por otro lado, **la posibilidad de que la anemia aplásica sea consecuencia de una alteración intrínseca de las células madre se apoya en que un 5-10% de los pacientes tengan defectos hereditarios de la telomerasa,** que, como se comentó anteriormente, es necesaria para mantener y estabilizar los cromosomas. Se plantea que los defectos de la telomerasa provocan un envejecimiento precoz de las células madre hematopoyéticas. Es interesante que las células de la médula ósea de otro 50% más de los pacientes tengan unos telómeros anormalmente cortos, posiblemente por defectos todavía no descubiertos en la telomerasa o una replicación excesiva de las células madre hematopoyéticas. Los dos mecanismos no son mutuamente excluyentes, porque las células madre con alteraciones genéticas (p. ej., las que tienen alteraciones en los telómeros) también pueden expresar «neoantígenos» que sirven como diana para el ataque de los linfocitos T.

Características clínicas

La anemia aplásica afecta a personas de todas las edades y a ambos sexos. La anemia lentamente progresiva provoca el desarrollo insidioso de debilidad, palidez y disnea. La trombocitopenia a menudo se manifiesta con petequias y equimosis. La neutropenia prepara el terreno para la aparición de infecciones graves.

Es importante distinguir la anemia aplásica de las anemias causadas por la infiltración medular (anemia mieloptísica), la «leucemia aleucémica» y las enfermedades granulomatosas, que pueden tener presentaciones clínicas similares, pero que se distinguen con facilidad en la exploración de la médula ósea. La anemia aplásica no causa esplenomegalia. Si se detecta, debe buscarse otro diagnóstico.

El pronóstico es impredecible. La retirada un fármaco responsable puede lograr la remisión en ocasiones, pero es la excepción. El trasplante de la células madre hematopoyéticas a menudo es curativo, en particular en pacientes no transfundidos menores de 40 años de edad. La transfusión sensibiliza a los pacientes a los aloantígenos, con lo que se produce una alta tasa de prendimiento insuficiente del injerto. Por tanto, debe evitarse en la medida de lo posible en las personas que sean candidatas a un trasplante. Para que este sea exitoso, es necesario proceder al «acondicionamiento» con radioterapia o quimioterapia inmunodepresora, lo que refuerza la idea de que la autoinmunidad tiene un papel importante en la enfermedad. Como ya hemos mencionado, los pacientes que son malos candidatos al trasplante se pueden beneficiar del tratamiento inmunodepresor.

Anemia mieloptísica

La anemia mieloptísica se debe a la infiltración extensa de la médula ósea por tumores u otras lesiones. Con mayor frecuencia se asocia a un cáncer metastásico de mama, pulmón o próstata. Otros tumores, la tuberculosis avanzada, las lipidosis y la osteoesclerosis pueden producir un cuadro clínico parecido. Las principales manifestaciones son anemia y trombocitopenia. En general, la serie leucocítica es la menos afectada. Típicamente, en sangre periférica se ven eritrocitos de formas anómalas, algunos de los cuales parecen lágrimas (dacriocitos). También pueden observarse precursores granulocíticos y eritrocíticos inmaduros *(leucoeritroblastosis)* junto con leucocitosis leve. El tratamiento se dirige al trastorno subyacente.

RESUMEN

ANEMIA POR REDUCCIÓN DE LA ERITROPOYESIS

Anemia ferropénica

- Se debe a hemorragias crónicas o ingesta inadecuada de hierro, lo que da lugar a una síntesis insuficiente de hemoglobina y eritrocitos hipocrómicos y microcíticos.

Anemia de la inflamación crónica

- Se debe a citocinas inflamatorias, que aumentan las concentraciones de hepcidina y, en consecuencia, la fijación de hierro en los macrófagos, además de suprimir la producción de eritropoyetina.

Anemia megaloblástica

- Está causada por las deficiencias de folato o vitamina B_{12}, que provoca la síntesis inadecuada de timidina y replicación defectuosa del ADN.
- Da lugar a precursores hematopoyéticos anómalos aumentados de tamaño (megaloblastos), hematopoyesis ineficaz, anemia macrocítica y (en la mayoría de los casos) pancitopenia.

booksmedicos.org

Anemia aplásica

- Está causada por la insuficiencia de la médula ósea (hipocelularidad) debida a varias causas, como exposiciones a toxinas y radiación, reacciones idiosincrásicas a fármacos y virus y defectos hereditarios de la telomerasa y la reparación del ADN.

Anemia mieloptísica

- Está causada por la sustitución de la médula ósea por procesos infiltrantes, como el carcinoma metastásico y la enfermedad granulomatosa.
- Provoca la aparición de precursores precoces eritroides y granulocíticos (leucoeritroblastosis) y dacriocitos en sangre periférica.

POLICITEMIA

La policitemia, o *eritrocitosis*, implica una elevación del número de eritrocitos por unidad de volumen de sangre periférica. Puede ser *absoluta* (definida por el aumento de la masa eritrocítica total) o *relativa*. La policitemia relativa es consecuencia de la deshidratación, como sucede con la privación de agua, los vómitos prolongados, la diarrea o el uso excesivo de diuréticos. La policitemia absoluta se describe como *primaria* cuando el aumento de la masa eritrocítica es consecuencia de la proliferación autónoma de los progenitores eritroides y como *secundaria* cuando la proliferación excesiva se debe a concentraciones altas de eritropoyetina. La policitemia primaria (policitemia vera) es una neoplasia mieloide clonal que se describirá más adelante en este capítulo. El aumento de la eritropoyetina que origina formas secundarias de policitemia absoluta tiene varias causas (tabla 12.5).

Tabla 12.5 Clasificación fisiopatológica de las policitemias

Relativas
Disminución del volumen plasmático (hemoconcentración)
Absolutas
Primarias
Proliferación anómala de células madre mieloides, concentraciones de eritropoyetina normales o bajas (policitemia vera), mutaciones hereditarias activadoras del receptor de eritropoyetina (poco frecuente)
Secundarias
Aumento de las concentraciones de eritropoyetina
Adaptativas: enfermedad pulmonar, vivir a grandes alturas, cardiopatía cianógena
Paraneoplásicas: tumores secretores de eritropoyetina (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebeloso)
Subrepticias: deportistas de resistencia

Trastornos leucocíticos

Entre los trastornos de los leucocitos se encuentran deficiencias (leucopenias) y proliferaciones, que pueden ser reactivas o neoplásicas. La proliferación reactiva en respuesta a una enfermedad primaria, a menudo microbiana, es frecuente. Si bien son menos habituales, los trastornos neoplásicos tienen peor pronóstico y son la causa de aproximadamente el 9% de todas las muertes por cáncer en adultos, cifra que asciende hasta un asombroso 40% en niños menores de 15 años de edad.

A continuación, se ofrecen descripciones breves de algunas afecciones no neoplásicas, seguidas de consideraciones más detalladas sobre las proliferaciones malignas de los leucocitos.

TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DE LOS LEUCOCITOS

Leucopenia

Con mayor frecuencia, la leucopenia se debe al descenso de los granulocitos, los leucocitos circulantes más numerosos. La linfopenia es mucho menos frecuente y se asocia a procesos poco habituales, como inmunodeficiencias congénitas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tratamiento con corticoesteroides en dosis altas. Solo comentaremos las leucopenias más frecuentes de los granulocitos.

Neutropenia/agranulocitosis

El descenso del número de granulocitos en sangre se conoce como *neutropenia* o, cuando es grave, agranulocitosis. Las personas con neutropenia son sensibles a infecciones bacterianas y micóticas graves, potencialmente mortales. El riesgo de infección aumenta bruscamente cuando la cifra de neutrófilos disminuye a menos de 500 células/μl.

Patogenia

Los mecanismos subyacentes a la neutropenia se pueden dividir en dos categorías amplias:

- *Descenso de la producción de los granulocitos.* Las reducciones de la granulocitopoyesis de trascendencia clínica se deben más a menudo a hipoplasia medular (como sucede de forma transitoria durante la quimioterapia oncológica y de forma crónica en la anemia aplásica) o la sustitución extensa de la médula por tumor (como sucede en la leucemia). Otra alternativa es que la producción de neutrófilos se suprima sin afectación de otras estirpes hematológicas, algo que se suele deber a determinados fármacos o a la proliferación neoplásica de linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos naturales (NK) (la denominada «leucemia linfoide de células granulares grandes»).
- *Aumento de la destrucción de los granulocitos.* Se puede acompañar de una lesión de mecanismo inmunitario (desencadenada en algunos casos por fármacos) o de infecciones aplastantes bacterianas, fúngicas o por rickettsias debido al aumento de la utilización periférica. La esplenomegalia también puede provocar secuestro y acelerar la eliminación de los neutrófilos.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones de la médula ósea dependen de la causa subyacente. La hipercelularidad medular compensadora se ve cuando la destrucción de los neutrófilos es excesiva o la granulocitopoyesis es ineficaz, como sucede en la anemia megaloblástica. Los fármacos que suprimen de forma selectiva la granulocitopoyesis se asocian a una reducción del número de precursores granulocíticos y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

conservación de los elementos eritroides y los megacariocitos, mientras que la quimioterapia mielotóxica reduce el número de elementos de todas las estirpes.

Características clínicas

Las infecciones constituyen un problema importante. A menudo adoptan la forma de lesiones necrosantes ulcerosas de las encías, suelo de la boca, mucosa bucal, faringe u otras localizaciones dentro de la cavidad oral *(angina agranulocítica)*. Debido a la ausencia de leucocitos, estas lesiones a menudo contienen grandes masas o sábanas de microorganismos. Además de inflamación local, suelen aparecer síntomas sistémicos, como malestar, escalofríos y fiebre. Dado el riesgo de sepsis, los pacientes deben empezar a recibir antibioterapia de amplio espectro que cubra bacterias y hongos en cuanto tengan el primer signo de infección. Según el contexto clínico, los pacientes pueden recibir también tratamiento con factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), un factor de crecimiento que acelera la recuperación del recuento de neutrófilos.

Leucocitosis reactiva

El aumento de los leucocitos en sangre es frecuente en varios estados inflamatorios causados por estímulos microbianos y no microbianos. Las leucocitosis son relativamente inespecíficas y se clasifican de acuerdo con las series leucocíticas concretas que estén afectadas (tabla 12.6). Tal como se comenta más adelante, en algunos casos la leucocitosis reactiva puede simular una leucemia. Estas «*reacciones leucemoides*» deben distinguirse de los procesos malignos leucocíticos verdaderos. La mononucleosis infecciosa merece un comentario aparte, ya que da lugar a un síndrome característico asociado a linfocitosis.

Tabla 12.6 Causas de leucocitosis

Leucocitosis neutrófila
Infecciones bacterianas agudas (especialmente, las que están ocasionadas por microorganismos piógenos); inflamación estéril causada, por ejemplo, por necrosis tisular (infarto de miocardio, quemaduras)
Leucocitosis eosinófila (eosinofilia)
Trastornos alérgicos como asma, fiebre del heno, enfermedades cutáneas alérgicas (p. ej., pénfigo, dermatitis herpetiforme), infestaciones parasitarias, reacciones medicamentosas, algunos procesos malignos (p. ej., linfoma de Hodgkin y algunos linfomas no hodgkinianos), trastornos del colágeno vascular y algunas vasculitis, enfermedad ateroembólica (temporal)
Leucocitosis basófila (basofilia)
Infrecuente, a menudo indica una neoplasia mieloproliferativa (p. ej., leucemia mieloide crónica)
Monocitosis
Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), endocarditis bacteriana, rickettsiosis y paludismo, enfermedades vasculares del colágeno (p. ej., lupus eritematoso sistémico) y enfermedades inflamatorias intestinales (p. ej., colitis ulcerosa)
Linfocitosis
Acompaña a la monocitosis en muchos trastornos asociados a la estimulación inmunitaria crónica (p. ej., tuberculosis, brucelosis), infecciones víricas (p. ej., hepatitis A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), infección por *Bordetella pertussis*

Mononucleosis infecciosa

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad aguda autolimitada en adolescentes y adultos jóvenes que se debe al virus de Epstein-Barr (VEB), un miembro de la familia de virus del herpes. La infección se caracteriza por: 1) fiebre, dolor de garganta y linfoadenitis generalizada, y 2) linfocitosis por linfocitos T CD8+ activados. Cabe destacar que la infección por citomegalovirus induce un síndrome similar que solo puede diferenciarse utilizando métodos serológicos.

El VEB es ubicuo en todas las poblaciones humanas. En países en vías de desarrollo se trata de una infección prácticamente universal en la primera infancia. Aunque un niño infectado organice una respuesta inmunitaria (descrita más adelante), la mayor parte siguen asintomáticos y más de la mitad siguen eliminando virus, en general durante toda la vida. Por el contrario, en los países desarrollados con mejores niveles de higiene, la infección típicamente se retrasa hasta la adolescencia o primeros años adultos y son mucho más frecuentes las infecciones sintomáticas. Por motivos que se desconocen, solo el 20% de las personas seropositivas sanas de estos países diseminan el virus y únicamente el 50% de los sujetos que han estado expuestos al virus adquieren la infección.

Patogenia

La transmisión a una persona seronegativa implica, en general, el contacto oral directo. Se ha propuesto que el virus infecta inicialmente a las células epiteliales bucofaríngeas y después se dispersa hacia el tejido linfoide subyacente (amígdalas y adenoides), donde se infectan los linfocitos B maduros. La infección de los linfocitos B adopta una de dos formas. En una minoría de células, la infección es lítica, lo que provoca la replicación de los virus y la liberación de los viriones. Con más frecuencia, la infección no es productiva y el virus persiste en forma latente como un episoma extracromosómico.

Los linfocitos B que presentan la infección latente por el VEB se «activan» y proliferan como consecuencia de la acción de varias proteínas víricas (v. capítulo 6). Esas células se diseminan por la circulación y secretan anticuerpos con especificidades inusuales, incluidos los anticuerpos que reconocen eritrocitos de oveja que se detectan en las pruebas diagnósticas de la mononucleosis. Durante las infecciones agudas, el VEB se disemina a través de la saliva, aunque se desconoce si esos viriones se originan en las células epiteliales bucofaríngeas o en los linfocitos B.

La respuesta de los linfocitos T del huésped controla la proliferación de los linfocitos B infectados por el VEB y la diseminación del virus. Al inicio de la infección se forman anticuerpos IgM frente a los antígenos de la cápside del virus. Después, la respuesta serológica se desplaza hacia la formación de anticuerpos IgG, que persisten de por vida. Para el control de la proliferación de los linfocitos B VEB positivos son más importantes los linfocitos T citotóxicos CD8+. Los linfocitos T CD8+ específicos del virus aparecen en la circulación como linfocitos atípicos, un hallazgo que es característico de la mononucleosis. En personas sanas, las respuestas humorales y celulares completas al VEB actúan como freno a la diseminación del virus, pero, en la mayoría de los casos, un pequeño número de linfocitos B VEB positivos con infección latente escapan a la respuesta inmunitaria y persisten durante el resto de la vida del paciente. Como se describe más adelante, **la alteración de la inmunidad mediada por linfocitos T provoca que los pacientes tengan un elevado riesgo de proliferaciones de linfocitos B mediadas por el VEB.**

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Las alteraciones más importantes afectan a la sangre, a los ganglios linfáticos, al bazo, al hígado y, en ocasiones, a otros órganos. Se aprecia **leucocitosis** en sangre periférica, con una cifra de leucocitos que, en general, oscila entre 12.000 y 18.000 células/µl. Más de la mitad de esas células son **linfocitos atípicos** grandes, de 12 a 16 µm de diámetro, con un núcleo ovalado con hendiduras o pliegues y citoplasma abundante como pocos gránulos azurófilos (fig. 12.12). Esos linfocitos atípicos, que son suficientemente característicos como para sugerir el diagnóstico, son principalmente linfocitos T CD8+.

La **linfoadenopatía** es frecuente y es más prominente en las regiones cervicales posteriores, axilares e inguinales. En la exploración histológica, los ganglios aumentados de tamaño están invadidos por linfocitos atípicos, que ocupan las áreas paracorticales (linfocitos T). A menudo se ven algunas células parecidas a las de Reed-Sternberg (RS), típicas del linfoma de Hodgkin. Gracias a esas características atípicas, en ocasiones se necesitan pruebas especiales para distinguir los cambios reactivos de la mononucleosis de un linfoma.

El **bazo** está aumentado de tamaño en la mayoría de los casos, con un peso de entre 300 y 500 g y una infiltración intensa por linfocitos atípicos. Como consecuencia del incremento rápido del tamaño del bazo y de la infiltración de trabéculas y cápsulas por los linfocitos, el bazo de estos pacientes es frágil y tiende a romperse después de un traumatismo, aunque sea leve.

Los linfocitos atípicos también infiltran las áreas portales y los sinusoides del hígado. Asimismo, es posible observar células apoptósicas dispersas o focos de necrosis parenquimatosa asociados al infiltrado linfocítico –un cuadro que puede ser difícil de distinguir de otras formas de hepatitis vírica–.

Características clínicas

La mononucleosis infecciosa se manifiesta clásicamente con fiebre, dolor de garganta y linfoadenitis, pero las presentaciones atípicas no son infrecuentes. En ocasiones, el paciente está afebril o presenta fiebre baja y solo refiere cansancio y linfoadenopatía, lo que plantea el espectro de linfoma, fiebre de origen desconocido, cuadro no relacionado con la linfoadenopatía u otros hallazgos localizados, hepatitis difícil de distinguir de un síndrome vírico hepatótropo (v. capítulo 16) o exantema febril parecido a la rubéola. En último término, el diagnóstico depende de los siguientes hallazgos, en orden creciente de especificidad: 1) presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica; 2) reacción positiva a anticuerpos heterófilos (prueba Monospot), y 3) aumento del nivel de anticuerpos específicos de antígenos del VEB. En la mayoría de los pacientes, la mononucleosis se resuelve en 4-6 semanas, aunque en ocasiones el cansancio dura más tiempo. También pueden añadirse una o más complicaciones, de las que las más frecuentes quizá sean la disfunción hepática asociada a ictericia, la elevación de enzimas hepáticas, la alteración del apetito y, más raramente, incluso insuficiencia hepática. Otras complicaciones están relacionadas con el sistema nervioso, los riñones, la médula ósea, los pulmones, los ojos, el corazón y el bazo (incluida la rotura mortal del bazo).

El VEB es un virus transformador potente que participa en la patogenia de varios procesos malignos en el hombre, incluidos varios tipos de linfoma de linfocitos B (v. capítulo 6). Una complicación grave que se observa en personas que carecen de inmunidad mediada por linfocitos T es la proliferación de linfocitos T mediada por el VEB sin oposición, un proceso que se puede iniciar por la infección aguda o la reactivación de una infección latente en la que participen los linfocitos B y que, en general, comienza como una proliferación policlonal que, con el tiempo, se transforma en un linfoma monoclonal de linfocitos B manifiesto. La reconstitución de la inmunidad (p. ej., al suspender los fármacos inmunodepresores) puede bastar para provocar la regresión completa de la proliferación de los linfocitos B, que invariablemente es mortal sin tratamiento.

La importancia de la respuesta inmunitaria celular para controlar la infección por el VEB también se observa en el *síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP)*, una inmunodeficiencia hereditaria poco frecuente que se caracteriza por una respuesta ineficaz al VEB. La mayoría de los chicos afectados presentan mutaciones en el gen *SH2D1A*, que codifica una proteína de señalización que participa en la activación de los linfocitos T y los linfocitos NK. En más de un 50% de los casos, el VEB produce una infección aguda abrumadora, a menudo complicada por linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH, descrita más adelante), mientras que otros pacientes mueren por un linfoma dependiente del VEB o infecciones secundarias relacionadas con la hipogammaglobulinemia, cuya base no se comprende.

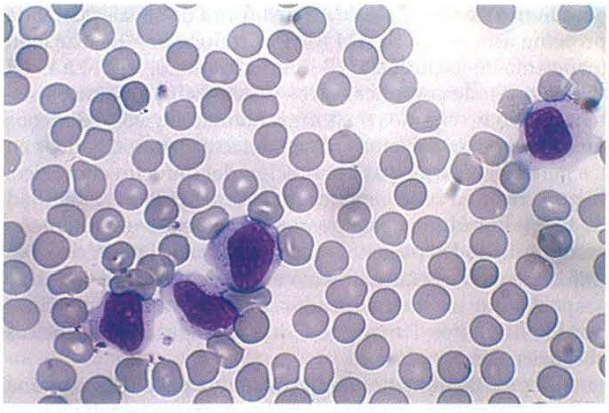


Figura 12.12 Linfocitos atípicos en la mononucleosis infecciosa.

Linfoadenitis reactiva

Las infecciones y los estímulos inflamatorios no microbianos a menudo activan las células inmunitarias que residen en los ganglios linfáticos, que actúan como barreras de defensa. La respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños puede provocar el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (linfoadenopatía). Las infecciones que causan linfoadenitis son muchas y diversas, y pueden ser agudas o crónicas. En la mayoría de los casos, el aspecto histológico de la reacción del ganglio linfático no es específico. Más adelante se describe por separado una forma diferenciada de linfoadenitis que se presenta en la enfermedad por arañazo de gato.

Linfoadenitis aguda inespecífica

Esta forma de linfoadenitis puede estar presente de forma aislada en un grupo de ganglios que drenan una infección local o ser generalizada, como en las afecciones sistémicas de tipo infeccioso o inflamatorio.

MORFOLOGÍA

Los ganglios inflamados de la linfoadenitis aguda inespecífica están tumefactos, son color gris-rojo y están ingurgitados. Histológicamente, existen **centros germinales grandes,** en los que se reconocen numerosas figuras mitóticas. Cuando la causa es un microorganismo piógeno, se ve un infiltrado neutrófilo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

alrededor de los folículos y dentro de los senos linfoides. En caso de infecciones graves, los centros de los folículos pueden sufrir necrosis, la cual evoluciona hasta formar un absceso.

Los ganglios afectados son dolorosos y pueden ser fluctuantes si el absceso es extenso. La piel que los recubre es roja y pueden aparecer senos de drenaje. Al controlar la infección, los ganglios linfáticos pueden recuperar su aspecto normal «en reposo» o quedar con cicatrices si sufren daños.

Linfoadenitis crónica inespecífica

En función del agente causante, la linfoadenitis crónica inespecífica puede adoptar uno de tres patrones: hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical o histiocitosis sinusal.

MORFOLOGÍA

Hiperplasia folicular. Este patrón se presenta con procesos infecciosos o inflamatorios que activan los linfocitos B, que migran hacia los folículos de los linfocitos B y determinan una **reacción folicular (o del centro germinal).** Los folículos reactivos contienen numerosos linfocitos B activados, linfocitos T dispersos y macrófagos fagocíticos que contienen restos nucleares (macrófagos con cuerpo teñible) y una red de células dendríticas foliculares presentadoras del antígeno. Las causas de la hiperplasia folicular comprenden la **artritis reumatoide,** la **toxoplasmosis** y la **infección por el VIH** en sus primeras fases. Esta forma de linfoadenitis debe distinguirse del linfoma folicular (como se comenta más adelante). Los hallazgos que hacen sospechar la hiperplasia folicular son: 1) la conservación de la estructura del ganglio linfático; 2) la variación de la forma y del tamaño de los centros germinales; 3) la presencia de una mezcla de linfocitos del centro germinal con forma y tamaño variables, y 4) una actividad fagocítica y mitótica prominente en los centros germinales.

Hiperplasia paracortical. Este patrón se debe a reacciones inmunitarias relacionadas con las **regiones de los linfocitos T** del ganglio linfático. Cuando están activados, los linfocitos T parafoliculares se transforman en inmunoblastos proliferantes grandes que pueden borrar los folículos de linfocitos B. En caso de **infecciones víricas** (como el VEB), después de ciertas **vacunas** (p. ej., frente a la viruela) y en las reacciones inmunitarias inducidas por **fármacos** (especialmente fenitoína) puede existir hiperplasia paracortical.

Histiocitosis sinusal. Este patrón reactivo se caracteriza por la distensión y prominencia de los sinusoides linfáticos, por una intensa **hipertrofia de las células endoteliales de recubrimiento** y un **infiltrado de macrófagos (histiocitos).** A menudo se observa en los ganglios linfáticos de drenaje de un cáncer y puede representar una respuesta inmunitaria al tumor o a sus productos.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato es una linfoadenitis autolimitada causada por la bacteria *Bartonella henselae*. Se trata, principalmente, de una enfermedad de la infancia, ya que el 90% de los pacientes tienen menos de 18 años de edad. Se manifiesta con linfoadenopatía regional, más frecuentemente en las axilas y el cuello. El aumento de tamaño de los ganglios aparece aproximadamente 2 semanas después del arañazo de un felino o, con menor frecuencia, después de una lesión producida por una astilla o una espina. En ocasiones es posible encontrar un nódulo inflamatorio, una vesícula o una escara en el lugar de la lesión. En la mayoría de los casos, el aumento de tamaño del ganglio linfático involuciona en un período de 2-4 meses. En raras ocasiones, puede aparecer encefalitis, osteomielitis o trombocitopenia.

MORFOLOGÍA

Las modificaciones ganglionares de la enfermedad por arañazo de gato son bastante características. Inicialmente se forman unos granulomas de tipo sarcoide, que después sufren necrosis central asociada a un infiltrado de neutrófilos. Esos **granulomas necrosantes irregulares estrellados** tienen un aspecto similar al que se observa en algunas otras infecciones, como el linfogranuloma venéreo. El microbio es extracelular y puede verse con tinciones de plata. El diagnóstico se basa en la anamnesis, con exposición a gatos, en los hallazgos clínicos característicos, en un resultado positivo en el estudio serológico de anticuerpos frente a *Bartonella* y en los cambios morfológicos característicos en los ganglios linfáticos.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

La LHH es un trastorno infrecuente en el que una infección vírica u otras exposiciones proinflamatorias activan los macrófagos de todo el cuerpo, con la consiguiente fagocitosis de las células sanguíneas y sus precursores, citopenias y síntomas relacionados con la inflamación sistémica y la disfunción de órganos. Los defectos hereditarios de varios genes reguladores de la función de las células inmunitarias se asocian a un aumento notable del riesgo de LHH. Los genes y las proteínas involucrados son varios, pero comparten el hecho de ser necesarios para la función citolítica de los linfocitos T CD8+ y los linfocitos NK. Este defecto en los «linfocitos asesinos» hace que los linfocitos citotóxicos no puedan destruir sus dianas (p. ej., células infectadas por virus) y queden unidos a ellas durante más tiempo del normal, con una liberación excesiva de citocinas, como el interferón γ, que activan los macrófagos. Esta activación no controlada de los macrófagos se asocia a la liberación de una cantidad tóxica de otras citocinas proinflamatorias, como TNF o IL-6, lo que genera signos y síntomas que se parecen mucho a los encontrados en la sepsis y otros trastornos que cursan con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (v. capítulo 4).

La LHH aparece en varias situaciones distintas. Es más frecuente en lactantes y niños pequeños con defectos homocigóticos en los genes necesarios para la función del linfocito citotóxico, como el gen *PRF1*, que codifica la perforina, un componente esencial de los gránulos citotóxicos. En este contexto, el estímulo puede ser alguna infección trivial por virus de la infancia. En otras ocasiones, la LHH afecta a niños mayores y adolescentes varones con un trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X, en el cual el estímulo inicial es la infección por el VEB. En estos casos, un defecto hereditario de una molécula transmisora de señales llamada proteína asociada a SLAM (SAP) produce una destrucción ineficiente de los linfocitos B infectados por el VEB. La LHH también puede complicar otros procesos inflamatorios sistémicos, como algunos trastornos reumatológicos. Al menos un subgrupo de pacientes tienen defectos heterocigóticos en los genes necesarios para la función del linfocito citotóxico, lo que crea una base genética que aumenta la probabilidad de LHH. Por último, este trastorno puede ser un fenómeno secundario en los pacientes con un linfoma T periférico. No está claro cuál es el mecanismo en este contexto, aunque se sospecha que existe una producción aberrante de citocinas por los linfocitos T malignos, que desregula los linfocitos citotóxicos no neoplásicos.

Independientemente de la causa, los pacientes con una LHH debutan típicamente con fiebre, esplenomegalia y pancitopenia. En los casos graves, puede observarse una CID e

booksmedicos.org

insuficiencia orgánica. El análisis de la médula ósea revela macrófagos que fagocitan eritrocitos, plaquetas y células medulares con núcleo. Las alteraciones analíticas típicas incluyen unas concentraciones muy elevadas de ferritina (> 10.000 µg/l), hipertrigliceridemia, altas concentraciones del receptor de IL-2 soluble en suero y bajas concentraciones de linfocitos NK y linfocitos T citotóxicos circulantes. Todos estos hallazgos en conjunto son bastante sensibles y específicos de LHH. El tratamiento depende de la causa subyacente, pero en general es insuficiente. En los pacientes con LHH secundaria a defectos hereditarios, el trasplante de células madre hematopoyéticas permite la curación.

PROLIFERACIONES NEOPLÁSICAS DE LOS LEUCOCITOS

Los trastornos más importantes de los leucocitos son las neoplasias y prácticamente todas ellas se consideran malignas, aunque muestran una amplia variabilidad de comportamiento, que va desde algunos de los tumores más agresivos en el ser humano a tumores tan indolentes que solo de forma reciente se han considerado neoplasias verdaderas. Los tumores malignos hematológicos aparecen a cualquier edad e incluyen trastornos que afectan principalmente a lactantes, niños y adultos jóvenes, pero también otros que predominan en ancianos. En conjunto, son muy frecuentes y cada año se diagnostican unos 150.000 tumores malignos hematológicos nuevos en EE. UU.

Los sistemas actuales de clasificación de las neoplasias de leucocitos se basan en una mezcla de criterios morfológicos y moleculares, que incluyen marcadores proteicos específicos de estirpe y alteraciones genéticas. Organizaremos la siguiente discusión dividiendo las neoplasias de leucocitos en cuatro categorías amplias según el origen y el estado de diferenciación de las células tumorales, de la siguiente forma:

- *Neoplasias linfoides*, que incluyen algunas leucemias, los linfomas no hodgkinianos y de Hodgkin. En muchos casos, estos tumores están constituidos por células que recuerdan a algún estadio normal de la diferenciación linfocítica, hecho que sirve como base para su clasificación. Un grupo especial de neoplasias linfoides son las derivadas de células plasmáticas y sus entidades relacionadas, muchas de las cuales tienen síntomas clínicos derivados de las inmunoglobulinas anormales sintetizadas y secretadas por las células neoplásicas.
- *Neoplasias mieloides*, que incluyen determinadas leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD) y neoplasia mieloproliferativas. Estos tumores comparten un origen común en células madre hematopoyéticas o en algún otro progenitor hematopoyético muy precoz y típicamente afectan la médula ósea.
- *Neoplasias histiocíticas*, que comprenden las lesiones proliferativas de macrófagos y células dendríticas. Especialmente interesante es el espectro de proliferaciones de las células de Langerhans *(histiocitosis de células de Langerhans)*.

Neoplasias linfoides

Las numerosas neoplasias linfoides se caracterizan por una presentación clínica y un comportamiento muy variables, por lo que representan retos diagnósticos para los estudiantes y para los médicos en general. Algunas se manifiestan típicamente como *leucemias*, con afectación de la médula ósea y de la sangre periférica, mientras que otras tienden a manifestarse como *linfomas*, tumores que producen masas en los ganglios linfáticos o en otros tejidos. Por lo general, los *tumores de células plasmáticas* surgen en el hueso y se manifiestan como masas delimitadas que provocan síntomas sistémicos relacionados con la producción de una inmunoglobulina monoclonal completa o parcial. Aunque esas tendencias se reflejan en los nombres que reciben las entidades concretas, en realidad todas las neoplasias linfoides pueden diseminarse hacia los ganglios linfáticos y hacia otros tejidos, en especial el hígado, el bazo, la médula ósea y la sangre periférica. Debido a su conducta clínica solapada, el diagnóstico de neoplasia linfoide se basa en las características morfológicas y moleculares de las células tumorales. Dicho de otro modo, con fines diagnósticos y pronósticos, es más importante centrarse en qué tipo de células forman el tumor y no en dónde se encuentra el tumor en el paciente.

Se reconocen dos grupos generales de linfomas: los *linfomas de Hodgkin* y los *linfomas no hodgkinianos* (LNH). Aunque ambos se originan esencialmente en los tejidos linfoides, el linfoma de Hodgkin se diferencia por la existencia de unas células gigantes neoplásicas características, las células de RS (v. más adelante), presentes en menor cantidad, con diferencia, que otras células inflamatorias no neoplásicas. El comportamiento biológico y el tratamiento clínico del linfoma de Hodgkin también difieren de los correspondientes a los LNH, por lo que su distinción tiene importancia práctica.

Un grupo internacional formado por anatomopatólogos, biólogos moleculares y médicos, reunidos bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha propuesto una clasificación, ampliamente aceptada, de las neoplasias linfoides y mieloides (descrita más adelante) basada en una combinación de características morfológicas, fenotípicas, genotípicas y clínicas. Antes de comentar esta clasificación, debemos considerar algunos principios básicos importantes:

- **Los tumores de linfocitos B y T a menudo están formados por células cuyo crecimiento se ha detenido o que derivan de una etapa concreta de la diferenciación normal del linfocito** (fig. 12.13). El diagnóstico y la clasificación de esos tumores se basan principalmente en pruebas (de inmunohistoquímica o de citometría de flujo) que detectan antígenos (p. ej., linfocitos B o T y marcadores de linfocitos NK) y marcadores de madurez específicos de cada estirpe. Por convención, muchos de esos marcadores se identifican por su número del grupo de diferenciación (o CD, del inglés *cluster of differentiation*).
- **El cambio de clase y la hipermutación somática hacen que exista una mayor tendencia a que aparezcan formas erróneas del genoma con regulación inestable; es decir, los linfocitos B del centro germinal tienen un riesgo relativamente alto de sufrir mutaciones potencialmente transformadoras.** Los linfomas más frecuentes se originan en linfocitos B que han migrado a los centros germinales tras la estimulación antigénica. Esta conclusión se extrae a partir del análisis, que demuestra que la mayoría de los linfomas de linfocitos B han sufrido una hipermutación somática, un proceso confinado a los linfocitos B del centro germinal. Los linfocitos B normales del centro germinal también sufren un cambio de clase de inmunoglobulinas, un proceso que les permite expresar inmunoglobulinas distintas de la IgM. Muchas de las translocaciones cromosómicas de repetición que se encuentran en los procesos malignos de los linfocitos B afectan a locus de la inmunoglobulina y parecen derivar de «accidentes» producidos durante un intento de diversificación de los genes de las inmunoglobulinas. Por el contrario, los linfocitos T maduros, que son genómicamente estables, dan lugar a linfoma con mucha menor frecuencia y que solo en raras ocasiones presentan translocaciones cromosómicas relacionadas con los locus de los receptores de los linfocitos T.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

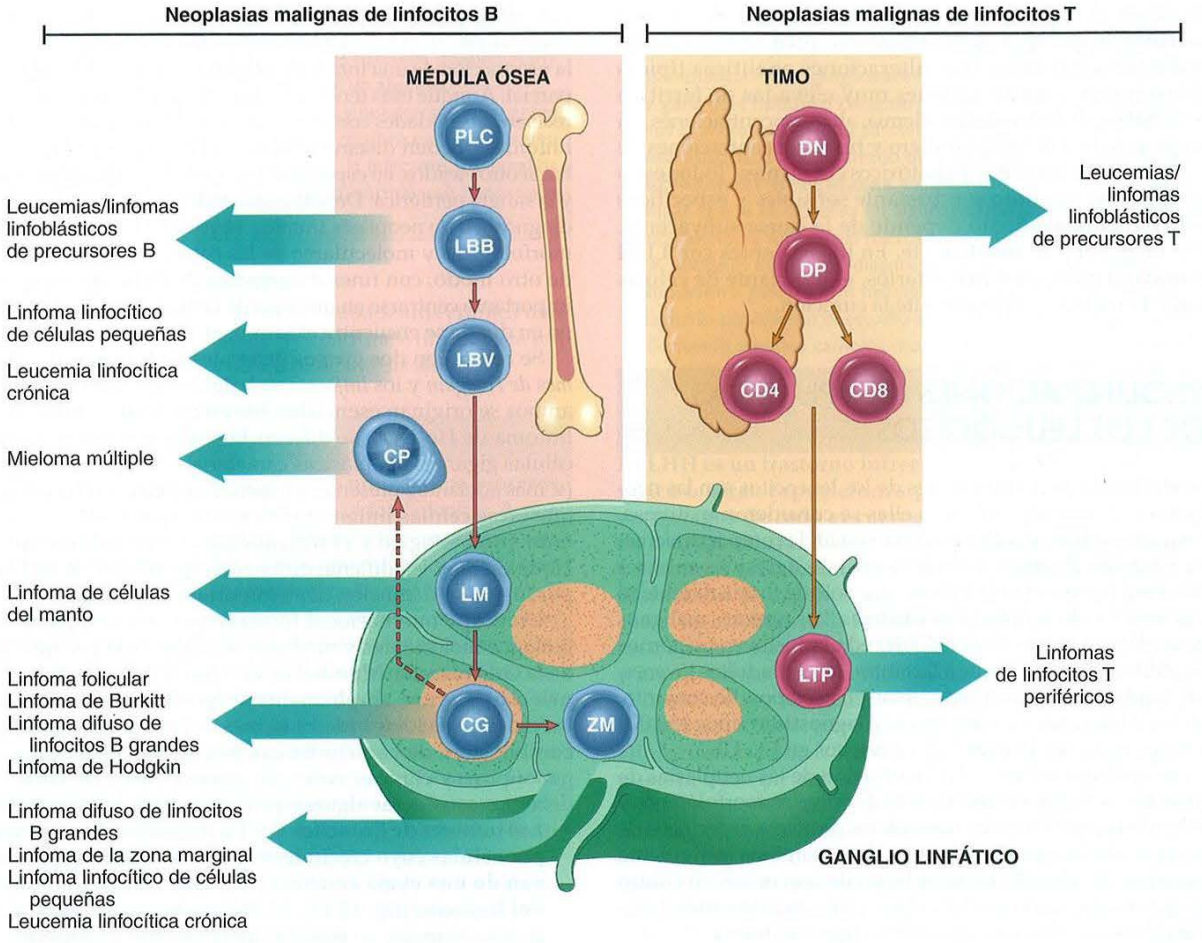


Figura 12.13 Origen de las neoplasias linfoides. Se muestran las etapas de diferenciación de linfocitos T y B, a partir de las cuales surgen cada uno de los tumores linfoides. *CG*, linfocito B del centro germinal; *CP*, célula plasmática; *DN*, linfocito pro-T CD4–/CD8– (doble negativo); *DP*, linfocito pre-T CD4+/CD8+ (doble positivo); *LBB*, linfoblasto pre-B; *LBV*, linfocito B virgen; *LM*, linfocito B de la zona del manto; *LTP*, linfocito T periférico; *PLC*, progenitor linfoide común; *ZM*, linfocito B de la zona marginal.

- **Al igual que otros tipos de cánceres, todas las neoplasias linfoides derivan de una única célula transformada y, por tanto, son clonales.** Como se describe en el capítulo 5, los precursores de linfocitos B y T reordenan sus genes de receptores antigénicos con un mecanismo que garantiza que cada linfocito elabora solo un receptor antígeno único. Como el reordenamiento del gen del receptor antigénico precede prácticamente siempre a la transformación, las células hijas derivadas de un progenitor maligno dado comparten la misma configuración del gen del receptor antigénico y sintetizan proteínas idénticas del receptor antigénico (ya sean inmunoglobulinas o receptores de linfocitos T). En consecuencia, se pueden utilizar los análisis de los genes del receptor antigénico y sus productos proteicos para diferenciar las neoplasias linfoides (que son clonales) de las reacciones inmunitarias (que son policlonales).
- **Las neoplasias linfoides a menudo alteran la función inmunitaria normal.** Pueden producirse fenómenos tanto de inmunodeficiencia (demostrada por el aumento de la susceptibilidad a la infección) como de autoinmunidad, en ocasiones en el mismo paciente. Irónicamente, los sujetos que presentan una inmunodeficiencia hereditaria o adquirida tienen un riesgo mayor de desarrollar determinadas neoplasias linfoides, en particular las asociadas a la infección por el VEB.
- **Aunque con frecuencia los LNH se manifiestan en un tejido en particular, los métodos moleculares sensibles demuestran, en general, que el tumor está ampliamente diseminado en el momento del diagnóstico.** En consecuencia, y con pocas excepciones, solo los tratamientos sistémicos son curativos para aquellos con LNH. Por el contrario, el linfoma de Hodgkin a menudo surge en una única localización y se disemina siguiendo un patrón predecible hacia los grupos de ganglios linfáticos contiguos.

En la clasificación de las neoplasias linfoides de la OMS (tabla 12.7) se tiene en cuenta la morfología, la célula de origen (determinada por el inmunofenotipo), las características clínicas y el genotipo (p. ej., cariotipo, presencia de genomas víricos) de cada entidad. Resulta evidente que existen múltiples entidades diagnósticas. Centraremos nuestro comentario en un subgrupo especialmente importante a nivel clínico o ilustrativo a nivel patogénico:

- Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B y T, denominados habitualmente leucemia linfoblástica aguda (LLA).
- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas.
- Linfoma folicular.

booksmedicos.org

Tabla 12.7 Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides[a]

Neoplasias malignas de precursores de linfocitos B
Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos B (LLA-B)
Neoplasias de linfocitos B periféricos
Leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) de linfocitos B
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B
Linfoma linfoplasmocítico
Linfomas de células del manto
Linfoma folicular
Linfoma extraganglionar de la zona marginal
Linfoma esplénico y ganglionar de la zona marginal
Tricoleucemia
Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas
Linfoma difuso de linfocitos B grandes (varios subtipos)
Linfoma de Burkitt
Neoplasias de precursores de linfocitos T
Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos T (LLA-T)
Neoplasias de linfocitos T/NK periféricos
Leucemia prolinfocítica de linfocitos T
Leucemia linfocítica de linfocitos T granulares
Micosis fungoide/síndrome de Sézary
Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar
Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T
Linfoma anaplásico de células grandes
Linfoma de linfocitos T tipo enteropatía
Linfoma de linfocitos T tipo paniculitis
Linfoma de linfocitos T γδ hepatoesplénico
Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto
Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T
Leucemia agresiva de linfocitos NK
Linfoma de Hodgkin
Esclerosis nodular
Celularidad mixta
Rico en linfocitos
Con depleción linfocítica
De predominio linfocítico

NK, citolíticos naturales; *OMS*, Organización Mundial de la Salud.
[a]En *cursiva* se indican los tumores linfoides más frecuentes.

- Linfomas de células del manto.
- Linfoma de la zona marginal extraganglionar.
- Linfoma difuso de linfocitos B grandes.
- Linfoma de Burkitt.
- Mieloma múltiple y trastornos relacionados.
- Linfoma de Hodgkin.

En conjunto, esas neoplasias constituyen más del 90% de los tumores linfoides que se ven en EE. UU.

Las características más sobresalientes de las leucemias linfoides, los linfomas no hodgkinianos y los tumores de células plasmáticas más frecuentes se resumen en la tabla 12.8 y se describen en las siguientes secciones. Posteriormente, se comenta el linfoma de Hodgkin y, para terminar, se mencionan de forma breve unas pocas entidades poco frecuentes con rasgos clínico-patológicos característicos.

Neoplasias de precursores de los linfocitos T y B

Leucemias/linfomas linfoblásticos agudos

Las leucemias/linfomas linfoblásticos agudos (LLA) son neoplasias constituidas por linfocitos B (pre-B) o T (pre-T) inmaduros, que se denominan *linfoblastos*. Aproximadamente un 85% son LLA-B, que típicamente se manifiestan como «leucemias» agudas de la infancia. Las LLA-T menos frecuentes suelen afectar a varones adolescentes como «linfomas» tímicos. Sin embargo, existe un notable solapamiento en la conducta clínica de las LLA-T y B; por ejemplo, muchas LLA-T debutan o evolucionan a un cuadro leucémico. Dada la similitud clínica y morfológica, las diversas variantes de LLA se analizan en conjunto.

La LLA es el cáncer más frecuente en niños. Cada año se diagnostican aproximadamente unos 2.500 casos nuevos en EE. UU., la mayoría afectan a pacientes menores de 15 años. La LLA es casi tres veces más frecuente en los blancos que en los negros y es ligeramente más frecuente en niños que en niñas. Los hispanos tienen la máxima incidencia entre todos los grupos étnicos. La LLA-B tiene una incidencia máxima a los 3 años, quizá porque el número de linfocitos pre-B normales en la médula ósea (la célula de origen) es máximo en las fases muy tempranas de la vida. La incidencia máxima de LLA-T ocurre en la adolescencia, edad en la que el timo alcanza su tamaño máximo.

Patogenia

Muchas alteraciones cromosómicas presentes en la LLA parecen desregular la expresión y función de los factores de transcripción necesarios para la diferenciación normal de los progenitores de linfocitos B y T. Hasta un 70% de las LLA-T tienen mutaciones con ganancia de función de *NOTCH1*, un gen esencial para la diferenciación de los linfocitos T, mientras que un alto porcentaje de las LLA-B tienen mutaciones con pérdida de función de los genes necesarios para la diferenciación de los linfocitos B, como *PAX5*. Estas mutaciones variables parecen fomentar una parada de la maduración con un aumento de la autorrenovación, una característica de las células inmortalizadas, que, como se ha descrito, es una de las características de los cánceres.

En concordancia con el origen escalonado del cáncer, las mutaciones de los genes de los factores de transcripción no son suficientes para producir una LLA y las aberraciones que determinan el crecimiento celular, como las mutaciones que aumentan la actividad tirosina cinasa y transmisión de señales por RAS, también son frecuentes. La secuenciación profunda de todos los genomas de la LLA que se está desarrollando está consiguiendo rellenar con rapidez las dudas persistentes. Las primeras informaciones indican que se necesitan menos de 10 mutaciones para generar una LLA florida; por eso, en comparación con los tumores sólidos, la LLA es un tumor sencillo desde una perspectiva genética.

MORFOLOGÍA

En las presentaciones leucémicas, **la médula es hipercelular y está llena de linfoblastos,** que sustituyen la médula ósea normal. Se producen **masas mediastínicas** en un 50-70% de todas las LLA-T, que también tienen más probabilidades de asociarse a adenopatías y esplenomegalia. En las LLA-B y T, las células tumorales tienen escaso citoplasma basófilo y núcleos con cromatina delicada finamente granular y nucléolos pequeños (fig. 12.14A). La actividad mitótica es alta, en concordancia con su comportamiento clínico agresivo. El aspecto de los blastos es idéntico en la LLA pre-T y pre-B y no es lo bastante característico como para descartar el otro gran subtipo de leucemia aguda, la leucemia aguda mieloide (LMA, se comenta más adelante). Por este motivo, el diagnóstico definitivo se basa en las tinciones específicas con anticuerpos para los antígenos de los linfocitos B y T (fig. 12.14B y C). Las tinciones histoquímicas son también útiles, porque (a diferencia de los mieloblastos) los linfoblastos no se tiñen con mieloperoxidasa y con frecuencia contienen gránulos de glucógeno positivos con ácido peryódico de Schiff.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 12.8 Características de las leucemias linfoides, linfomas no hodgkinianos y tumores de células plasmáticas más frecuentes

Entidad clínica	Frecuencia	Morfología más llamativa	Célula de origen	Observaciones
Leucemia/linfoma linfoblásticos de precursores de linfocitos B	85% de las leucemias agudas de la infancia	Linfoblastos con núcleo irregular, cromatina condensada, nucléolos pequeños y escasos, citoplasma sin gránulos	Linfocito B TdT+ precursor	Por lo general, se manifiesta como leucemia aguda; menos frecuente en adultos; el pronóstico se predice por el cariotipo
Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos T	15% de las leucemias agudas de la infancia; 40% de los linfomas de la infancia	Idéntica a la leucemia/linfoma linfoblásticos de precursores de linfocitos B	Linfocito T TdT+ precursor	Más frecuente en adolescentes varones; a menudo se manifiesta como una masa mediastínica asociada a mutaciones *NOTCH1*
Linfoma linfocítico de células pequeñas/ leucemia linfocítica crónica	3-4% de los linfomas del adulto; 30% de todas las leucemias	Linfocitos pequeños en reposo mezclados con una cantidad variable de células activadas grandes; borrado difuso de los ganglios linfáticos	Linfocito B CD5+	Se presenta en adultos mayores; por lo general, afecta a los ganglios, a la médula, al bazo y a la sangre periférica; curso indolente
Linfoma folicular	40% de los linfomas del adulto	Células «hendidas» pequeñas frecuentes, mezcladas con células grandes; el patrón de crecimiento es nodular (folicular)	Linfocito B del centro germinal	Asociado a t(14;18); curso indolente
Linfomas de células del manto	6% de los linfomas del adulto	Linfocitos irregulares de tamaño pequeño o intermedio; patrón de crecimiento difuso	Linfocito B CD5+ que sobreexpresa ciclina D1	Asociado a t(11;14); agresividad moderada
Linfoma extraganglionar de la zona marginal	~5% de los linfomas del adulto	Células tumorales que a menudo se alojan en el epitelio, creando «lesiones linfoepiteliales»	Linfocito B CD5−, CD10−	Asociado con inflamación crónica; curso indolente
Linfoma difuso de linfocitos B grandes	40-50% de los linfomas del adulto	Variable; la mayoría parecen linfocitos B grandes del centro germinal; patrón de crecimiento difuso	Linfocito B del centro germinal o posgerminal	Heterogéneo, puede surgir en localizaciones extraganglionares; curso agresivo
Linfoma de Burkitt	< 1% de los linfomas diagnosticados en EE. UU.	Células de tamaño intermedio con varios nucléolos; patrón de crecimiento difuso; células apoptósicas frecuentes (aspecto en «cielo estrellado»)	Linfocito B del centro germinal	Asociado a t(8; 14) y VEB (subgrupo); curso muy agresivo
Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas	Neoplasia linfoide más frecuente en adultos mayores	Células plasmáticas en sábanas, en ocasiones con nucléolos prominentes o inclusiones que contienen inmunoglobulinas	Linfocito B del centro posgerminal	CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, fracturas óseas *[bone]*)

TdT, desoxinucleotidiltransferasa terminal; *VEB*, virus de Epstein-Barr.

Los hallazgos en sangre periférica son bastante variables. El recuento leucocítico puede superar 100.000 células/µl, pero en la mitad de los pacientes aproximadamente es inferior a 10.000 células/µl. Unos pocos pacientes no presentan blastos circulantes (leucemia aleucémica). Casi siempre existe anemia y el recuento de plaquetas es inferior a 100.000/µl. La neutropenia también es frecuente.

Genética. Aproximadamente un 90% de las LLA tienen alteraciones no aleatorias del cariotipo. Las más frecuentes en los tumores pre-B de la infancia son la hiperdiploidía (más de 50 cromosomas/célula) y una translocación (12;21) que afecta a los genes *ETV6* y *RUNX1*, que da origen a un gen de fusión que codifica un factor de transcripción aberrante, mientras que aproximadamente un 25% de los tumores pre-B adultos tienen una translocación (9;22) que afecta a los genes *ABL* y *BCR*. Los tumores pre-T se asocian a distintas alteraciones cromosómicas, incluidas frecuentes translocaciones que afectan a los locus del receptor del linfocito T y determinados genes de factores de transcripción, además de mutaciones que inactivan los genes supresores de tumores, como *PTEN* (que aumenta la transmisión de señales que potencian el crecimiento) y *CDKN2A*, que codifica un regulador negativo del ciclo celular y un regulador positivo de p53.

Inmunofenotipo. Como se ha mencionado anteriormente, la inmunofenotipificación es muy útil para la subtipificación de las LLA y para distinguirlas de las LMA. La desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), una enzima que se expresa específicamente en linfocitos pre-B y pre-T, está presente en más del 95% de los casos. La posterior subtipificación de la LLA en los tipos pre-B y pre-T se basa en la tinción de marcadores específicos de estirpe, como el marcador CD19 de linfocitos B y el CD3 de linfocitos T.

Características clínicas. La LLA es una enfermedad agresiva y la mayor parte de los pacientes consultan a las pocas semanas de aparecer los síntomas. Los signos y síntomas más importantes incluyen:

- *Síntomas relacionados con la depresión de la función medular,* incluida fatiga por anemia, fiebre por las infecciones asociadas a la neutropenia y hemorragia por trombocitopenia.
- *Efecto de masa por infiltración neoplásica,* que incluye dolor óseo por expansión de la médula ósea e infiltración subperióstica; linfoadenopatías generalizadas, esplenomegalia y hepatomegalia; y en la LLA-T, complicaciones secundarias a la compresión de los grandes vasos y las vías respiratorias del mediastino.

booksmedicos.org

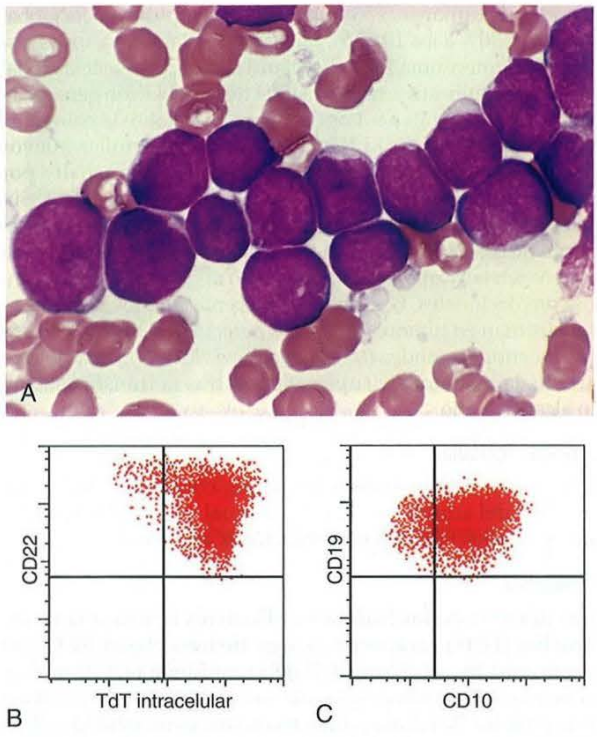


Figura 12.14 Leucemia aguda linfoblástica (LLA). (A) Linfoblastos con una cromatina nuclear condensada, pequeños nucléolos y escaso citoplasma agranular. (B) y (C) muestran los resultados de la citometría de flujo para la LLA que se muestra en (A). Las células tumorales son positivas para los marcadores de linfocitos B, CD19 y CD22; CD10 (un marcador expresado en un subgrupo de LLA) y TdT (una ADN polimerasa especializada que se expresa en los linfocitos pre-B y pre-T). *(A, por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B y C, por cortesía del Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Oregon.)*

- *Manifestaciones del sistema nervioso central* por la diseminación meníngea, como cefalea, vómitos y parálisis nerviosas.

A pesar de su naturaleza muy maligna, la LLA pediátrica es uno de los mayores éxitos de la historia de la oncología. La quimioterapia agresiva consigue que un 95% de los niños obtengan una remisión y un 75-85% se curan. Sin embargo, es lamentable reconocer que la LLA sigue siendo una causa importante de muerte por cáncer en los niños y que solo un 35-40% de los adultos afectados se curan. Varios factores se asocian a mal pronóstico: 1) edad inferior a 2 años, principalmente porque estos tumores son diferentes a nivel genético y con frecuencia se asocian a translocaciones del gen *LLM;* 2) presentación en la adolescencia o edad adulta, y 3) recuentos de blastos en sangre periférica superiores a 100.000. Los marcadores de buen pronóstico son: 1) edad entre 2 y 10 años; 2) recuento de leucocitos bajos, y 3) hiperdiploidía. La detección molecular de enfermedad residual tras el tratamiento también predice un peor pronóstico en la LLA-B y T y se utiliza para orientar el tratamiento.

Aunque la mayor parte de las aberraciones cromosómicas en la LLA alteran la función de los factores de transcripción, la t(9;22) crea un gen de fusión que codifica una tirosina cinasa con actividad constitutiva BCR-ABL (que se describe más adelante en el apartado sobre la leucemia mieloide crónica). El tratamiento de la LLA positiva para la t(9;22) con inhibidores de la cinasa BCR-ABL combinado con quimioterapia convencional es muy eficaz y ha mejorado el pronóstico de este subtipo de LLA-B en niños y adultos. Se están desarrollando pruebas adicionales para identificar otras tirosina cinasas susceptibles de «inhibición» en aquellas LLA que no tienen la translocación BCR-ABL. El pronóstico de los adultos con LLA sigue siendo reservado, en parte por diferencias en la patogenia molecular en la LLA de adultos y niños y también porque los ancianos no pueden tolerar los regímenes de quimioterapia intensiva que son curativos en los niños.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) son entidades esencialmente idénticas, que difieren solo en la extensión de la afectación de la sangre periférica. De una forma un tanto arbitraria, si la cifra de linfocitos en sangre periférica es mayor de 5.000 células/µl, el paciente es diagnosticado de LLC. La mayoría de los casos encajan en los criterios diagnósticos de LLC, que es la leucemia más frecuente en adultos en países occidentales. Por el contrario, el LLP representa solo el 4% de los LNH. Por motivos que se desconocen, la LLC/LLP es mucho menos frecuente en Asia.

Patogenia

La LLC/LLP es un tumor de crecimiento lento indolente, en el que parece que la mayor supervivencia de las células tiene más importancia que la propia proliferación celular. De acuerdo con esta idea, la LLC/LLP contiene altas cantidades de BCL2, una proteína que inhibe la apoptosis (v. capítulos 1 y 6). Parece que un mecanismo para la sobreexpresión de *BCL2* es una deleción cromosómica que causa la pérdida de genes que codifican unos micro-ARN que son reguladores negativos de *BCL2. También tienen una importancia esencial las señales generadas por la inmunoglobulina de superficie (el denominado receptor del linfocito B o BCR).* Las señales de BCR fluyen a través de una sustancia intermedia, la denominada *tirosina cinasa de Bruton (BTK),* que contribuye en último término a la expresión de los genes que fomentan la supervivencia de los linfocitos de la LLC/LLP.

La LLC/LLP también produce desregulación inmunitaria, en particular de los linfocitos B normales. Por mecanismos que no se comprenden, la acumulación de células de LLC/LLP suprime la función normal de los linfocitos B, lo que a menudo da lugar a *hipogammaglobulinemia.* Paradójicamente, aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollan autoanticuerpos frente a sus propios eritrocitos o plaquetas. Cuando aparecen, los linfocitos B cercanos no malignos elaboran autoanticuerpos, lo que indica que las células de la LLC/LLP alteran de algún modo la tolerancia inmunitaria.

MORFOLOGÍA

Los ganglios linfáticos afectados tienen un borramiento de la arquitectura por sábanas de linfocitos pequeños y presentan focos mal definidos dispersos de células más grandes que se dividen de forma activa (fig. 12.15A). Las células predominantes son linfocitos pequeños en reposo con núcleos oscuros y redondos y citoplasma escaso (fig. 12.15B). Los focos de células con actividad mitótica se denominan **centros de proliferación** y son patognomónicos de la LLC/LLP. Además de los ganglios linfáticos, en casi todos los casos hay afectación de la médula ósea, del bazo y del hígado. En la mayoría de los pacientes se detecta una **linfocitosis** absoluta con linfocitos pequeños de aspecto maduro. Estas células circulantes son frágiles y muchas se rompen durante la preparación del frotis, produciendo así las **células rotas** características. Por lo general, en el frotis sanguíneo se observan cantidades variables de linfocitos activados más grandes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

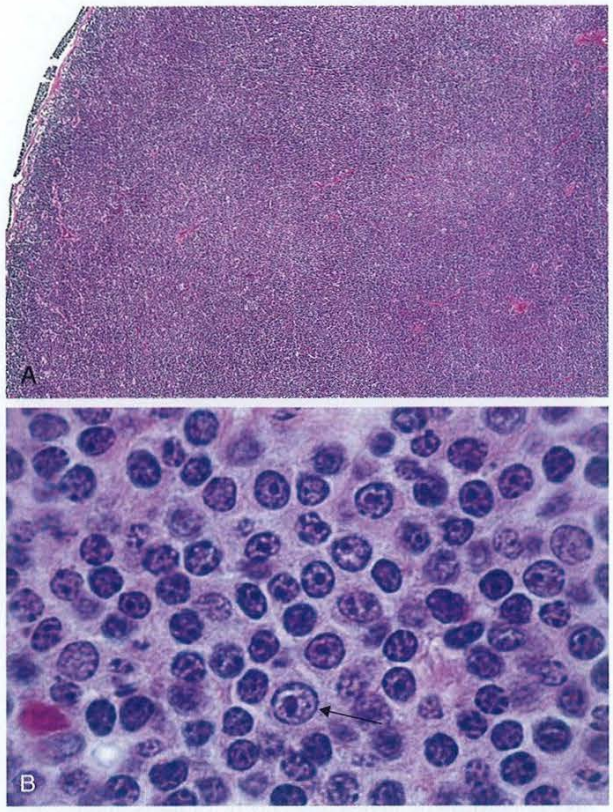


Figura 12.15 Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica: ganglio linfático. (A) Imagen de bajo aumento que muestra el borrado difuso de la estructura ganglionar. (B) Con gran aumento, la mayoría de las células tumorales tienen el aspecto de linfocitos redondos pequeños. En este campo también se puede ver un «prolinfocito», una célula más grande con un nucléolo en posición central *(flecha). (A, por cortesía del Dr. José Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Inmunofenotipo y genética. La LLC/LLP es una neoplasia de linfocitos B maduros que expresan CD20 e inmunoglobulinas de superficie. Las células tumorales también expresan CD5, una pista diagnóstica útil, ya que, de los linfomas de linfocitos B, solo la LLC/LLP y los linfomas de células del manto (como se comenta más adelante) suelen expresar CD5. Aproximadamente el 50% de los tumores tienen anomalías cariotípicas, de entre las cuales las más frecuentes son la trisomía 12 y las deleciones que afectan partes de los cromosomas 11, 13 y 17. *A diferencia de otras neoplasias malignas de linfocitos B, las translocaciones cromosómicas son infrecuentes.*

Características clínicas. Cuando se detecta por primera vez, la LLC/LLP a menudo es asintomática. Los signos y síntomas más frecuentes no son específicos y consisten en fatigabilidad fácil, pérdida de peso y anorexia. Hay linfoadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia en el 50-60% de los pacientes. La cifra de leucocitos puede estar aumentada solo ligeramente (en la LLP) o superar las 200.000 células/µl. La hipogammaglobulinemia se desarrolla en más del 50% de los pacientes, por lo general al final de la evolución, y provoca una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Con menor frecuencia, se observan anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia.

La evolución y el pronóstico de la LLC/LLP son muy variables y dependen del estadio de la enfermedad y los hallazgos genéticos. Por ejemplo, la existencia de alteraciones en el gen supresor de tumores *TP53* se asocia a una supervivencia global inferior al 30% a los 10 años, mientras que las alteraciones aisladas del cromosoma 13q se asocian a una supervivencia global que no es significativamente distinta de la población general de características similares. Los conocimientos sobre la patogenia molecular de la LLC/LLP han permitido desarrollar nuevos fármacos eficaces que inhiben la transmisión de señales por BCR (p. ej., antagonizando BTK) o la función de BCL2. Sin embargo, la curación solo se podría conseguir con un trasplante de células madre hematopoyéticas, que se reserva para pacientes relativamente jóvenes que no responden a tratamientos convencionales. Un pequeño porcentaje de los tumores se transforman en tumores agresivos parecidos al linfoma difuso de linfocitos B grandes *(transformación de Richter)*; cuando esto sucede, la mediana de supervivencia tras la transformación no alcanza 1 año.

Linfoma folicular

Este tumor, relativamente frecuente, constituye el 40% de los LNH del adulto en EE. UU. Al igual que la LLC/LLP, es mucho menos habitual en poblaciones asiáticas.

Patogenia

Más del 85% de los linfomas foliculares tienen una translocación (14;18) característica, que fusiona el gen *BCL2* del cromosoma 18 con el locus *IgH* del cromosoma 14. Este reordenamiento cromosómico causa una «sobreexpresión» inadecuada de la proteína BCL2, que, como recordará, es un inhibidor de la apoptosis que contribuye a la supervivencia celular (v. capítulos 1 y 6). La secuenciación pangenómica de los linfomas foliculares ha identificado mutaciones adicionales en los genes que codifican las proteínas modificadoras de las histonas en un tercio de los casos aproximadamente, lo que sugiere que los cambios epigenéticos también contribuyen a la génesis de estos tumores.

MORFOLOGÍA

Los ganglios linfáticos sufren un proceso de borrado por la **proliferación nodular** diferenciada (fig. 12.16A). Con mayor frecuencia, las células neoplásicas predominantes son los llamados **«centrocitos»,** células algo mayores que los linfocitos en reposo, que presentan núcleos angulares «segmentados» con prominentes hendiduras y plegamientos lineales (fig. 12.16B). La cromatina nuclear es gruesa y condensada, y los nucléolos son indiferenciados. Esos centrocitos están mezclados con un número variable de **centroblastos,** células más grandes con cromatina vesicular, varios nucléolos y escaso citoplasma. En la mayoría de los tumores, los centroblastos son un componente menor de la celularidad global, las mitosis son infrecuentes y no se ven células necróticas aisladas (células que sufren apoptosis). Esas características ayudan a distinguir el linfoma folicular de la hiperplasia folicular, en la cual las mitosis y las apoptosis son prominentes. No es frecuente que predominen células más grandes, un patrón histológico que se correlaciona con un comportamiento clínico más agresivo.

Inmunofenotipo. Estos tumores expresan marcadores de linfocitos B, como CD20, y también de centro germinal, como CD10 y BCL6; recuerde que BCL6 es un factor de transcripción necesario para la generación de los linfocitos B del centro germinal.

Características clínicas. El linfoma folicular se presenta principalmente en adultos mayores de 50 años de edad y afecta por igual a ambos sexos. Por lo general, se manifiesta como una linfoadenopatía generalizada indolora. La médula ósea está afectada en el momento del diagnóstico en el 80% de los casos,

booksmedicos.org

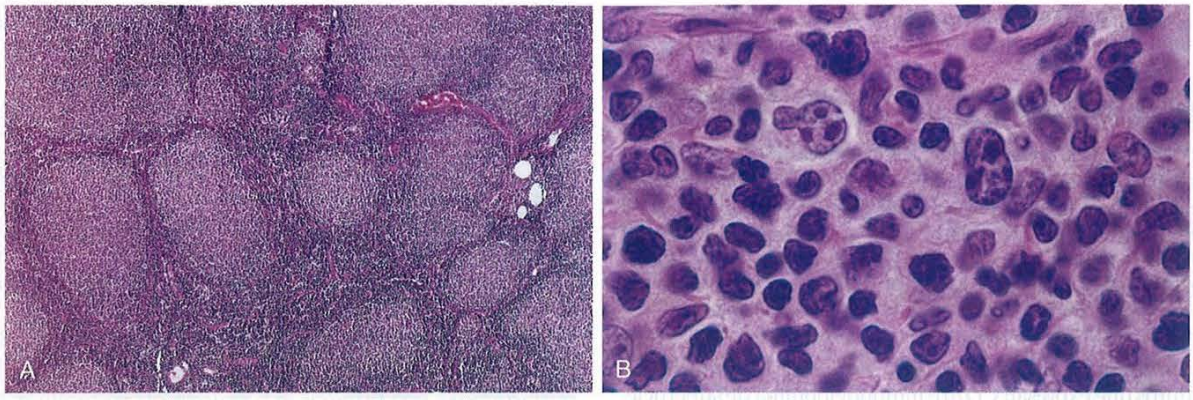


Figura 12.16 Linfoma folicular: ganglio linfático. (A) Se aprecian agregados nodulares de las células del linfoma por todo el campo. (B) Con gran aumento, las células linfoides pequeñas con cromatina condensada y un núcleo irregular o hendido (centrocitos) están mezcladas con una población de células más grandes con nucléolos (centroblastos). *(A, por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

aproximadamente. Si bien la evolución natural es prolongada (mediana de supervivencia global: 10 años aproximadamente), el linfoma folicular no tiene curación, una característica desafortunada compartida por la mayoría de los demás procesos malignos linfoides relativamente indolentes. En consecuencia, el tratamiento con fármacos citotóxicos y rituximab (anticuerpo anti-CD20) se reserva para los casos con enfermedad sintomática voluminosa. Los inhibidores de BTK y BCL2 son también activos frente a esta enfermedad y se están evaluando en ensayos clínicos. Aproximadamente en un 30-40% de los pacientes el linfoma folicular progresa a un linfoma difuso B de células grandes. Esta transformación es un acontecimiento de mal pronóstico, ya que los tumores que surgen de tales conversiones son mucho menos curables que el linfoma difuso de linfocitos B grandes *de novo*, que se describe más adelante.

Linfomas de células del manto

Los linfomas de las células del manto constan de células que se parecen a los linfocitos B vírgenes que se encuentran en las zonas del manto de los folículos linfoides normales. Representan aproximadamente el 6% de todos los LNH y se presentan principalmente en hombres mayores de 50 años de edad.

Patogenia

Casi todos los tumores tienen una translocación (11;14) que fusiona el gen de ciclina D1 con el locus de IgH. Esta translocación determina una sobreexpresión de ciclina D1, que, como recordará, estimula el crecimiento al fomentar la progresión de las células de la fase G_1 del ciclo celular a la fase S (v. capítulo 6).

MORFOLOGÍA

Los linfomas de las células del manto pueden afectar a los ganglios linfáticos siguiendo un patrón difuso o vagamente nodular. No se identifican centros de proliferación, rasgo que permite diferenciar el linfoma de células del manto de la LLC/LLP. Las células tumorales son algo más grandes que los linfocitos normales y tienen un núcleo irregular, nucléolos que pasan desapercibidos y un citoplasma escaso. Con menor frecuencia, las células son más grandes y morfológicamente se parecen a linfoblastos. La médula ósea está afectada en la mayoría de los casos, y la sangre periférica, aproximadamente en un 20%. El tumor se origina a veces en el tubo digestivo y a menudo se manifiesta como nódulos multifocales en la submucosa que macroscópicamente parecen pólipos (poliposis linfomatoide).

Inmunofenotipo. Las células tumorales expresan IgM e IgD de superficie, el antígeno CD20 del linfocito B y CD5 y contienen altas cantidades de proteína ciclina D1.

Características clínicas. La mayoría de los pacientes presentan cansancio y linfoadenopatías, y la enfermedad ya está generalizada, con afectación de la médula ósea, del bazo, del hígado y (a menudo) del tubo digestivo. Esos tumores son moderadamente agresivos e incurables. La mediana de supervivencia es de 4 a 6 años. Igual que las células de la LLC/LLP, la supervivencia de las células del linfoma del manto depende de las señales mediadas por BTK y se espera que los inhibidores que actualmente están disponibles para BTK mejoren el pronóstico clínico.

Linfoma de la zona marginal extraganglionar

Este tumor indolente de los linfocitos B suele originarse en los tejidos epiteliales, como el estómago, las glándulas salivales, el intestino delgado y grueso, los pulmones, la órbita y la mama.

Patogenia

El linfoma de la zona marginal extraganglionar es un ejemplo de un cáncer que se origina y se mantiene por una inflamación crónica. Suele desarrollarse en tejidos afectados por inflamación crónica desencadenada por procesos autoinmunitarios (como la glándula salival en el síndrome de Sjögren o la tiroides en la tiroiditis de Hashimoto) o que se encuentran en un estado de infección crónica (como la gastritis por *H. pylori*). En el linfoma de la zona marginal gástrico asociado a *H. pylori*, la erradicación del germen con antibióticos suele conseguir una regresión de las células tumorales, cuyo crecimiento y supervivencia dependen de las citocinas inflamatorias secretadas por linfocitos T específicos frente a *H. pylori*. A partir de estas observaciones se supone que la enfermedad se inicia en el contexto de una reacción inmunitaria policlonal. La adquisición de mutaciones iniciadoras todavía desconocidas causa la aparición de un clon de linfocitos B que depende de las señales generadas por los linfocitos T colaboradores estimulados por antígeno para su supervivencia y crecimiento. En este estadio, la retirada del antígeno responsable consigue la involución del tumor. Cuando la evolución clonal posterior consigue una mayor autonomía de las células tumorales, se puede producir la diseminación a sitios alejados. Este tema de la transición desde la policlonalidad a la monoclonalidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

durante la linfomagenia también se puede aplicar a la patogenia del linfoma inducido por el VEB (v. capítulo 6).

MORFOLOGÍA

Los linfocitos B clonales infiltran de forma característica el epitelio de los tejidos afectados, conformando pequeños agregados que se denominan **lesiones linfoepiteliales.** En algunos tumores, las células tumorales acumulan abundante citoplasma pálido o presentan diferenciación a células plasmáticas, rasgos característicos, aunque no patognomónicos.

Inmunofenotipo. Se trata de un tumor de los linfocitos B maduros que expresan CD20 e inmunoglobulina de superficie, en general IgM.

Características clínicas. Estos tumores suelen debutar como una tumefacción de la glándula salival, la tiroides o la órbita o se descubren de forma incidental en una gastritis inducida por *H. pylori* o durante un estudio radiológico. Cuando está localizado, a menudo se cura con una resección simple seguida de radioterapia.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es el linfoma más frecuente en adultos y representa aproximadamente un 35% de los LNH del adulto. Incluye varios subtipos con una historia natural agresiva.

Patogenia

Aproximadamente un tercio de los linfomas difusos de linfocitos B grandes tienen reordenamientos del gen *BCL6*, que se localiza en el cromosoma 3q27, y una fracción incluso mayor de tumores presentan mutaciones en el punto de activación del promotor de *BCL6*. Ambas aberraciones dan lugar a un aumento de las concentraciones de la proteína BCL6, un importante regulador de la transcripción de la expresión genética de los linfocitos B del centro germinal. Otro 30% de los tumores tienen una translocación (14;18) que afecta al gen *BCL2*, lo que da lugar a la sobreexpresión de la proteína BCL2. Algunos de estos tumores pueden representar linfomas foliculares «transformados». Los demás tumores tienen otras mutaciones conductoras distintas, como translocaciones del gen *MYC*.

MORFOLOGÍA

Los linfocitos B neoplásicos son grandes (al menos, tres o cuatro veces mayores que el tamaño de los linfocitos en reposo), con un aspecto que varía en cada tumor. En muchos tumores predominan células con perfiles nucleares redondos u ovalados, cromatina laxa, varios nucléolos diferenciados y pequeñas cantidades de citoplasma pálido (fig. 12.17). En otros tumores, las células tienen un núcleo vesiculoso redondo o multilobulado, uno o dos nucléolos prominentes en posición central y un citoplasma abundante, pálido o basófilo. En ocasiones, las células tumorales son muy anaplásicas y comprenden células tumorales gigantes que se parecen a las de RS, las células malignas del linfoma de Hodgkin.

Inmunofenotipo. Esos tumores expresan el antígeno CD20 de los linfocíticos B. Muchos expresan también IgM o IgG en su superficie, con expresión variable de otros antígenos (p. ej., CD10 o BCL2).

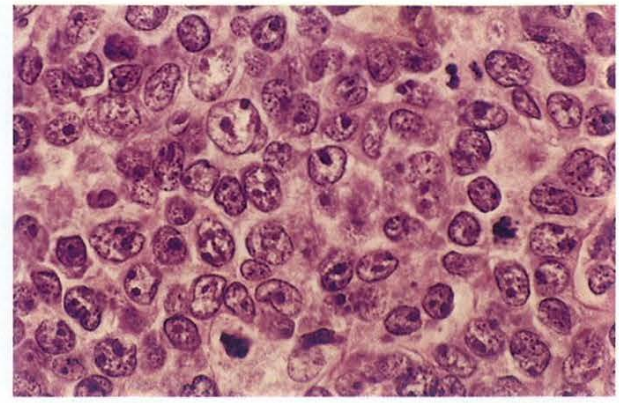


Figura 12.17 Linfoma difuso de linfocitos B grandes: ganglio linfático. Las células tumorales tienen núcleos grandes con cromatina laxa y nucléolos prominentes. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Subtipos especiales. En la categoría de linfomas difusos de linfocitos B grandes se engloban varios subtipos clínicopatológicos diferenciados.

- Los *linfomas difusos de linfocitos B grandes asociados al VEB* surgen en el entorno del sida, inmunodepresión yatrógena (p. ej., en receptores de un trasplante) y en la tercera edad. Después de un trasplante, esos tumores a menudo comienzan como proliferaciones policlonales de linfocitos B dirigidas por el VEB, que pueden regresar si se restaura la función inmunitaria.
- El *virus del herpes del sarcoma de Kaposi* (VHSK), también denominado *virus del herpes humano de tipo 8* (VHH-8), se asocia a los infrecuentes *linfomas primarios de los derrames*, que pueden surgir en la cavidad pleural, el pericardio o el peritoneo. Esos tumores están infectados de forma latente por el VHSK, que codifica proteínas homólogas a varias oncoproteínas conocidas, incluida la ciclina D1. Igual que sucede con los linfomas relacionados con VEB, la mayor parte de los pacientes afectados son inmunodeprimidos.
- El *linfoma mediastínico de linfocitos B grandes* se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y muestra predilección por su diseminación hacia las vísceras abdominales y el sistema nervioso central.

Características clínicas. Aunque la mediana de edad en la presentación es en torno a los 60 años, los linfomas difusos de linfocitos B grandes pueden aparecer a cualquier edad. Representan aproximadamente el 15% de los linfomas de la infancia. Los pacientes presentan una masa, a menudo sintomática, que crece con rapidez en una o varias localizaciones. Las presentaciones extraganglionares son frecuentes. El tubo digestivo es la localización extraganglionar más habitual, pero los tumores pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano o tejido. A diferencia de los linfomas más indolentes (p. ej., linfoma folicular), la afectación del hígado, del bazo y de la médula ósea no es frecuente en el momento del diagnóstico.

Sin tratamiento, los linfomas difusos de linfocitos B grandes son agresivos y rápidamente mortales. Con la combinación intensiva de quimioterapia e inmunoterapia con anti-CD20 se consiguen remisiones completas en el 60-80% de los pacientes. De ellos, aproximadamente el 50% se mantienen sin enfermedad y parecen estar curados. Para los casos que no son tan afortunados, existen otros tratamientos intensivos (p. ej., quimioterapia en dosis altas y trasplante de células madre hematopoyéticas) que ofrecen alguna esperanza.

booksmedicos.org

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es endémico en algunas zonas de África y se presenta esporádicamente en otras áreas, como EE. UU. Histológicamente, la enfermedad africana y la que se presenta en zonas no endémicas son idénticas, aunque existen diferencias clínicas y virológicas.

Patogenia

El linfoma de Burkitt se asocia a translocaciones que afectan al gen *MYC* en el cromosoma 8 y que causan la sobreexpresión del factor de transcripción MYC. Como se ha comentado previamente en el capítulo 6, MYC es un regulador clave del metabolismo Warburg (glucólisis aerobia), una característica del cáncer que se asocia a un rápido crecimiento de las células. De acuerdo con esta observación, se dice que el linfoma de Burkitt es el tumor humano de crecimiento más rápido. La mayor parte de las translocaciones determinan la fusión de *MYC* con el gen IgH del cromosoma 14, pero existen algunas variantes de translocaciones que afectan a los locus de la cadena ligera κ o λ. El resultado neto de todas ellas es el mismo, la desregulación y sobreexpresión de *MYC*. En la mayor parte de los casos endémicos y aproximadamente un 20% de los esporádicos, las células tumorales tienen una infección latente por el VEB, relación que se comenta también en el capítulo 6.

MORFOLOGÍA

Las células tumorales tienen un tamaño intermedio, núcleos redondos u ovalados y entre dos y cinco nucléolos distintos (fig. 12.18). Existe una cantidad moderada de citoplasma basófilo o anfófilo que a menudo contiene vacuolas pequeñas llenas de lípidos (una característica que se aprecia en el frotis). Las tasas muy altas de proliferación y apoptosis son características, y la apoptosis es la responsable de la presencia de numerosos macrófagos tisulares que contienen restos nucleares ingeridos. A menudo esos macrófagos benignos están rodeados por un espacio claro, lo que confiere un **aspecto en «cielo estrellado».**

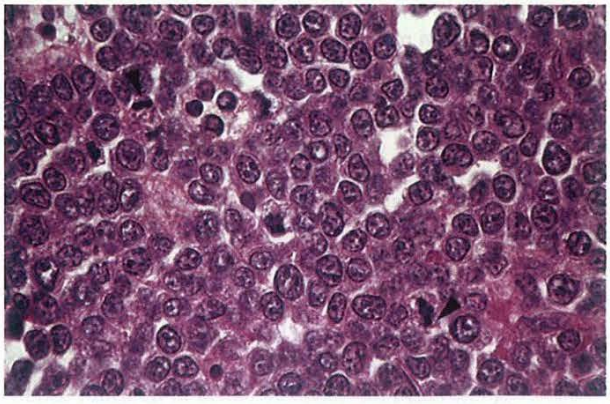


Figura 12.18 Linfoma de Burkitt: ganglio linfático. Las células tumorales y sus núcleos son bastante uniformes, lo que confiere un aspecto monótono. Obsérvense el elevado nivel de actividad mitótica *(puntas de flecha)* y los nucléolos prominentes. El patrón en «cielo estrellado» producido por los macrófagos normales entremezclados que se tiñen ligeramente se aprecia mejor a menor aumento. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Inmunofenotipo. Esos tumores expresan IgM de superficie, marcador CD20 de linfocitos B, y marcadores CD10 y BCL6 de linfocitos B del centro germinal.

Características clínicas. Las formas esporádicas tanto endémicas como no endémicas afectan principalmente a niños y adultos jóvenes. El linfoma de Burkitt es responsable de aproximadamente el 30% de los LNH de la infancia en EE. UU. La enfermedad surge en localizaciones extraganglionares. A menudo, los tumores endémicos se manifiestan como masas maxilares o mandibulares, mientras que los tumores abdominales, que afectan al intestino, al retroperitoneo y a los ovarios, son más frecuentes en Norteamérica. Algunas veces existen presentaciones leucémicas y deben distinguirse de la LLA, que se trata con pautas farmacológicas distintas. El linfoma de Burkitt es muy agresivo; sin embargo, la mayoría de los pacientes pueden curarse con pautas de quimioterapia muy intensas.

Neoplasias de células plasmáticas y entidades relacionadas

Estas proliferaciones de linfocitos B contienen células plasmáticas neoplásicas, que prácticamente siempre secretan una inmunoglobulina o fragmento de inmunoglobulina monoclonal, que sirve como marcador tumoral y con frecuencia tiene consecuencias patológicas. En conjunto, las neoplasias de células plasmáticas y los trastornos relacionados producen un 15% de las muertes causadas por las neoplasias linfoides. La más frecuente y mortal de estas lesiones es el mieloma múltiple, del cual se producen unos 15.000 casos nuevos anuales en EE. UU.

La inmunoglobulina monoclonal identificada en la sangre se denomina *proteína M,* para indicar mieloma. Dado que las proteínas M completas tienen pesos moleculares de 160.000 o superiores, se limitan al plasma y al líquido extracelular y quedan excluidas de la orina si no existen lesiones glomerulares. Sin embargo, *las células plasmáticas neoplásicas suelen sintetizar un exceso de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas además de las inmunoglobulinas completas.* En algunos casos infrecuentes, los tumores pueden elaborar solo cadenas ligeras, que se detectan y cuantifican en la orina y la sangre con pruebas muy sensibles.

Los términos que se emplean para describir las inmunoglobulinas anormales asociadas a estas neoplasias de células plasmáticas incluyen *gammapatía monoclonal, disproteinemia* y *paraproteinemia.* Estas proteínas anormales se asocian a varias entidades clínico-patológicas:

- *Mieloma múltiple (mieloma de células plasmáticas),* que es la neoplasia de células plasmáticas más importante, que suele debutar con masas tumorales dispersas por todo el sistema esquelético. El *plasmocitoma solitario* es una variante poco frecuente que debuta como una masa solitaria en el hueso o los tejidos blandos. El *mieloma indolente* es otra variante poco frecuente que se define por la ausencia de síntomas y un componente M plasmático muy elevado.
- *Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)* es el término empleado en los pacientes sin signos ni síntomas que tienen componentes M pequeños o moderados en la sangre. La GMSI es muy frecuente en los ancianos y presenta una frecuencia de transformación a gammapatía monoclonal sintomática baja, pero constante y que casi siempre culmina en un mieloma múltiple.
- La *amiloidosis primaria o asociada a inmunocitoma* se debe a una proliferación monoclonal de células plasmáticas que secretan cadenas ligeras que se depositan en forma de amiloide. Algunos pacientes tienen un mieloma múltiple franco, pero otros solo presentan una población clonal menor de células plasmáticas en la médula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- La *macroglobulinemia de Waldenström* es un síndrome en el cual unas concentraciones elevadas de IgM producen síntomas por hiperviscosidad de la sangre. Afecta a ancianos, sobre todo en presencia de un linfoma linfoplasmocítico (descrito más adelante).

Sobre esta base, ahora se van a comentar algunas de estas entidades clínico-patológicas específicas. La amiloidosis primaria se comentó con otros trastornos del sistema inmunitario en el capítulo 5.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es uno de los procesos malignos linfoides más frecuentes, diagnosticándose aproximadamente 20.000 casos nuevos cada año en EE. UU. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 70 años y es más frecuente en hombres y en personas de origen africano. Afecta principalmente a la médula ósea y, por lo general, se asocia a lesiones líticas en todo el sistema óseo.

La proteína M producida con mayor frecuencia por las células del mieloma es la IgG (60%), seguida por la IgA (20-25%); solo en casos poco frecuentes se observan proteínas M IgM, IgD o IgE. En los casos restantes, las células plasmáticas solo producen cadenas ligeras κ o λ. Las cadenas ligeras libres son excretadas en la orina debido a su pequeño tamaño. Entonces se denominan *proteínas de Bence Jones*. En muchos casos, las células plasmáticas malignas secretan inmunoglobulinas completas y cadenas ligeras libres, y, por tanto, producen tanto proteínas M como proteínas de Bence Jones. Como describiremos más adelante, el exceso de cadenas ligeras tiene importantes efectos patógenos.

Patogenia

Al igual que sucede con la mayor parte de las demás neoplasias malignas de linfocitos B, **el mieloma suele tener translocaciones cromosómicas que fusionan el locus IgH en el cromosoma 14 con oncogenes como los genes de la ciclina D1 y D3.** Como cabría esperar, la desregulación de las ciclinas D es frecuente en el mieloma múltiple y parece contribuir al aumento de la proliferación celular. La proliferación de las células del mieloma también se refuerza por la citocina interleucina 6 (IL-6), elaborada por los fibroblastos y macrófagos del estroma medular. En fases posteriores de la evolución, aparecen a veces translocaciones de *MYC*, sobre todo en pacientes con una enfermedad agresiva.

El mieloma múltiple tiene una serie de efectos negativos sobre el esqueleto, el sistema inmunitario y el riñón, todos los cuales contribuyen a la morbimortalidad de este proceso:

- **Los factores elaborados por las células plasmáticas neoplásicas median la destrucción ósea, que es la principal característica anatomopatológica del mieloma múltiple.** Especial importancia tiene la regulación al alza por factores derivados del mieloma de la expresión del activador del receptor del ligando de NF-κB (RANKL) por las células del estroma de la médula ósea, que a su vez activan a los osteoclastos. Otros factores liberados por las células tumorales son potentes inhibidores de la función de los osteoblastos. El efecto neto es un aumento de la resorción ósea, con hipercalcemia y fracturas patológicas.
- **El mieloma produce defectos en la inmunidad humoral.** Por mecanismos poco claros todavía, las células del mieloma comprometen la función de los linfocitos B normales. De una forma irónica, aunque en la sangre existen concentraciones altas de inmunoglobulinas por la presencia de una proteína M, la producción de anticuerpos funcionales a menudo está muy reducida. En consecuencia, los pacientes tienen un elevado riesgo de infecciones bacterianas.
- La **disfunción renal** se debe a varios efectos patológicos del mieloma que se pueden presentar solos o en combinación. Más importante es la presencia de *cilindros proteináceos obstructivos*, que, a menudo, se forman en los túbulos contorneados distales y en los conductos colectores. Los cilindros consisten principalmente en proteínas de Bence Jones con cantidades variables de inmunoglobulina completa, proteína de Tamm-Horsfall y albúmina. El *depósito de cadenas ligeras* en los glomérulos o en el intersticio, ya sea como depósitos de amiloide o lineales, también contribuye a la lesión renal. Para completar la agresión, se produce *hipercalcemia*, que puede provocar deshidratación y litiasis renal, así como frecuentes brotes de *pielonefritis bacteriana*, debidos, en parte, a la hipogammaglobulinemia.

MORFOLOGÍA

El mieloma múltiple se manifiesta, por lo general, con **lesiones óseas multifocales destructivas** que afectan principalmente a la columna vertebral, a las costillas, al cráneo, a la pelvis, al fémur, a la clavícula y a la escápula. Las lesiones surgen en la cavidad medular, erosionan el hueso esponjoso y van destruyendo progresivamente la corteza ósea. A menudo, la destrucción ósea provoca **fracturas patológicas,** con mayor frecuencia en la columna vertebral o el fémur. Las lesiones óseas aparecen como **defectos en sacabocados** de 1 a 4 cm de diámetro (fig. 12.19A). La exploración de la médula con el microscopio muestra un mayor número de células plasmáticas, que, por lo general, constituyen más del 30% de la celularidad. Las células del mieloma pueden parecer células plasmáticas normales, pero más a menudo muestran características anómalas, como nucléolos prominentes o inclusiones citoplásmicas anómalas que contienen inmunoglobulinas (fig. 12.19B). Cuando la enfermedad progresa, las células del mieloma se diseminan hacia las vísceras y otros tejidos blandos y, en estadios terminales, se produce un cuadro leucémico.

La afectación renal **(riñón del mieloma)** se asocia a cilindros proteináceos constituidos principalmente por proteínas de Bence Jones que obstruyen los túbulos contorneados distales y los conductos colectores. Normalmente los cilindros están rodeados por células gigantes multinucleadas derivadas de los macrófagos. Es muy frecuente que **las células epiteliales adyacentes a los cilindros sean necróticas o atróficas,** debido a los efectos tóxicos de las proteínas de Bence Jones. Otros procesos patológicos frecuentes que afectan al riñón son la **calcificación metastásica,** que se debe a la resorción ósea y a la hipercalcemia, la **amiloidosis de cadenas ligeras (AL),** que afecta a los glomérulos renales y a las paredes del vaso, y **pielonefritis bacteriana,** secundaria al aumento de susceptibilidad frente a las infecciones bacterianas. Pocas veces se observan infiltrados de células plasmáticas neoplásicas en el intersticio renal.

Características clínicas. Los hallazgos clínicos se producen principalmente por: 1) efectos de las células plasmáticas sobre el esqueleto; 2) producción de una cantidad excesiva de inmunoglobulinas, que a menudo tienen propiedades fisicoquímicas anormales, y 3) supresión de la inmunidad humoral.

La resorción ósea suele producir *dolor crónico* y *fracturas patológicas*. La *hipercalcemia* asociada puede provocar manifestaciones neurológicas, como confusión, debilidad y obnubilación y contribuir a la disfunción renal. La menor producción de inmunoglobulinas normales aumenta el riesgo

booksmedicos.org

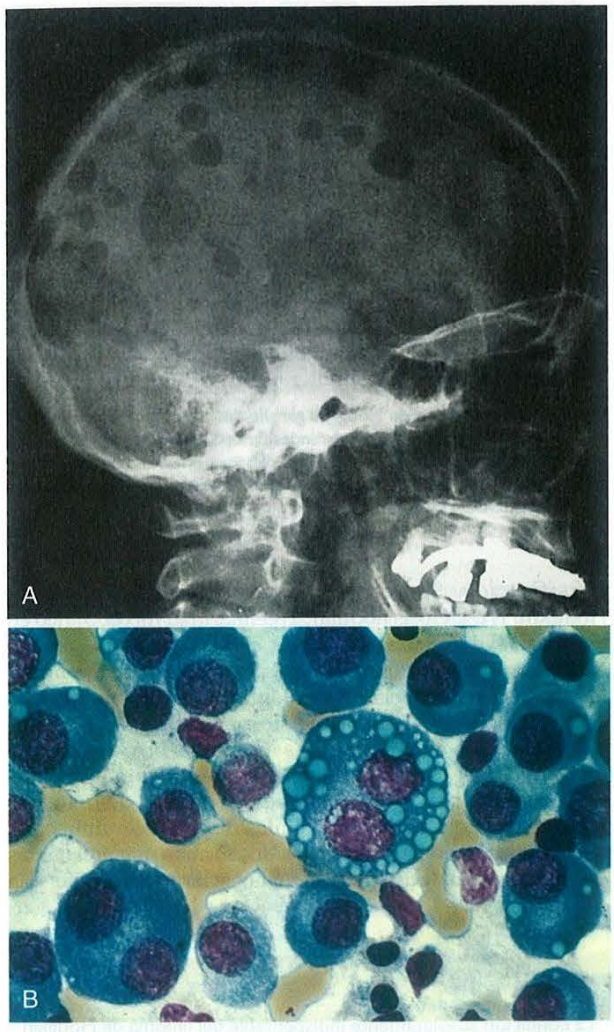


Figura 12.19 Mieloma múltiple. (A) Radiografía de cráneo, proyección lateral. Los defectos óseos en sacabocados, bien delimitados, son más evidentes en la bóveda craneal. (B) Aspirado de médula ósea. Las células medulares normales son reemplazadas en su mayor parte por células plasmáticas, incluidas las formas atípicas con núcleos múltiples, nucléolos prominentes y gotículas citoplásmicas que contienen inmunoglobulinas.

de *infecciones bacterianas de repetición*. Es muy importante la *insuficiencia renal*, que es la segunda causa de muerte tras las infecciones. Esta insuficiencia renal se produce hasta en un 50% de los pacientes y se asocia de forma estrecha a la presencia y la concentración de la *proteinuria de Bence Jones*, lo que pone de relieve la importancia de las cadenas ligeras libres en la nefropatía. Algunas cadenas ligeras también muestran tendencia a producir *amiloidosis* de tipo AL (v. capítulo 5), que pueden agravar la disfunción renal y depositarse en otros tejidos también.

La analítica muestra típicamente unas concentraciones altas de inmunoglobulinas en la sangre y/o proteínas de Bence Jones en la orina. Se observan cadenas ligeras libres y un componente de proteína M en un 60-70% de los casos, mientras que en aproximadamente un 20% solo existen cadenas ligeras libres. Alrededor del 1% de los mielomas no son secretores y por eso la ausencia de componente M detectable no descarta por completo este diagnóstico.

El diagnóstico se basa en los datos radiológicos y analíticos. Se puede sospechar cuando la radiología identifica las lesiones óseas típicas, pero el diagnóstico definitivo se basa en el estudio de la médula ósea. La afectación medular suele producir una anemia normocrómica normocítica, en ocasiones asociada a leucopenia y trombocitopenia moderadas.

El pronóstico es variable. Los pacientes con múltiples lesiones óseas no suelen sobrevivir sin tratamiento más de 6 a 12 meses, mientras que los pacientes con un «mieloma indolente» pueden seguir asintomáticos durante muchos años. La mediana de supervivencia son 4-7 años. Aunque todavía se tiene que conseguir la curación, los nuevos tratamientos son prometedores. Las células del mieloma son sensibles a inhibidores del proteosoma, un orgánulo celular que degrada las proteínas no deseadas y mal plegadas. Como se comentó en el capítulo 2, las proteínas mal plegadas activan las vías de la apoptosis y las células del mieloma muestran tendencia a acumular cadenas de inmunoglobulinas no apareadas y mal plegadas. Los inhibidores del proteosoma posiblemente inducen la muerte de las células del mieloma porque exacerban esta tendencia inherente. El compuesto lenalidomida, parecido a la talidomida, también permite tratar con eficacia el mieloma, pero por un mecanismo distinto porque estimula la degradación de proteínas específicas con actividad oncógena. Los bisfosfonatos, unos fármacos que inhiben la resorción ósea, reducen las fracturas patológicas y limitan la hipercalcemia. El trasplante de células madre hematopoyéticas prolonga la vida, pero no se ha demostrado su naturaleza curativa.

Linfoma linfoplasmocítico

El linfoma linfoplasmocítico es una neoplasia de linfocitos B de ancianos, que suele debutar en la sexta o séptima décadas de la vida. Aunque se puede parecer superficialmente a la LLC/LLP, se diferencia en que un porcentaje notable de células tumorales sufren diferenciación terminal hasta células plasmáticas. Con mayor frecuencia, el componente de células plasmáticas secreta IgM monoclonal, a menudo en cantidad suficiente como para producir un síndrome de hiperviscosidad que se llama *macroglobulinemia de Waldenström*. A diferencia de lo que sucede con el mieloma múltiple, las complicaciones derivadas de la secreción de cadenas ligeras libres (p. ej., insuficiencia renal y amiloidosis) son relativamente infrecuentes y no se produce destrucción ósea.

Patogenia

Virtualmente todos los casos de linfoma linfoplasmocítico se asocian a mutaciones adquiridas de *MYD88*. El gen *MYD88* codifica una proteína adaptadora que participa en la transmisión de señales que activa NF-κB y también aumenta la transmisión de señales distales al complejo BCR (Ig), situaciones ambas que pueden fomentar el crecimiento y la supervivencia de las células neoplásicas.

MORFOLOGÍA

Es típico que la médula ósea contenga un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y linfocitos plasmocitoides en porcentajes variables, acompañados con frecuencia de hiperplasia de los mastocitos. Algunos tumores contienen también una población de células linfoides de mayor tamaño con cromatina nuclear más vesiculosa y llamativos nucléolos. Es frecuente identificar inclusiones positivas con ácido peryódico de Schiff que contienen inmunoglobulina en el citoplasma **(cuerpos de Russell)** o el núcleo **(cuerpos de Dutcher)** de algunas células plasmáticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cuando se diagnostica, este tumor en general se habrá extendido ya a los ganglios, el bazo y el hígado. Al progresar la enfermedad también puede encontrarse infiltración de las raíces nerviosas, las meninges o, con menos frecuencia, el encéfalo.

Inmunofenotipo. El componente linfoide expresa marcadores del linfocito B, como CD20 e inmunoglobulina de superficie, mientras que el componente de células plasmáticas secreta la misma inmunoglobulina expresada en la superficie de las células linfoides. En casi todos los tumores, la inmunoglobulina secretada corresponde a IgM.

Características clínicas. Los síntomas dominantes son inespecíficos e incluyen debilidad, fatiga y pérdida de peso. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan linfoadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia. La anemia por infiltración medular es frecuente. Aproximadamente un 10% de los pacientes presentan una *hemólisis autoinmunitaria* por *crioaglutininas,* unos anticuerpos IgM que se ligan a los eritrocitos a temperaturas inferiores a 37 °C.

Los pacientes con tumores secretores de IgM tienen signos y síntomas adicionales derivados de las propiedades fisicoquímicas de IgM. Dado su gran tamaño, las concentraciones altas de IgM aumentan mucho la viscosidad de la sangre y ocasionan un *síndrome de hiperviscosidad* caracterizado por:

- *Deterioro visual,* asociado a congestión venosa que se refleja en una tortuosidad y una distensión muy llamativas de las venas de la retina. Las hemorragias y los exudados de la retina también contribuyen a los problemas de visión.
- *Problemas neurológicos,* como cefaleas, mareos, sordera y estupor, como consecuencia del enlentecimiento del flujo sanguíneo venoso.
- *Hemorragias,* relacionadas con la formación de complejos entre las macroglobulinas y los factores de coagulación, además de que interfieren en la función plaquetaria.
- *Crioglobulinemia,* debido a la precipitación de macroglobulinas a temperaturas bajas que produce síntomas como el fenómeno de Raynaud y la urticaria *a frigore.*

El linfoma linfoplasmocítico es una enfermedad progresiva incurable. Dado que la mayor parte de IgM es intravascular, los síntomas causados por las elevadas concentraciones de IgM (p. ej., hiperviscosidad y hemólisis) se pueden aliviar temporalmente con una plasmaféresis. Es posible controlar el crecimiento del tumor con dosis bajas de quimioterapia e inmunoterapia con anticuerpos frente a CD20, y trabajos recientes indican que los inhibidores de BTK también son eficaces. Es poco frecuente la transformación a linfoma de células grandes. La mediana de supervivencia aproximada son 4 años.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin es una denominación que engloba un grupo diferenciado de neoplasias que se caracterizan por la presencia de una *célula tumoral gigante, la célula de RS.* A diferencia de la mayoría de los LNH, los linfomas de Hodgkin aparecen en un único ganglio linfático o una cadena de ganglios linfáticos y, típicamente, se diseminan de forma escalonada hacia los ganglios de territorios anatómicos contiguos. Aunque en la actualidad sabemos que los linfomas de Hodgkin son tumores poco frecuentes originados en los linfocitos B, se distinguen de los LNH por sus características anatomopatológicas y clínicas insólitas.

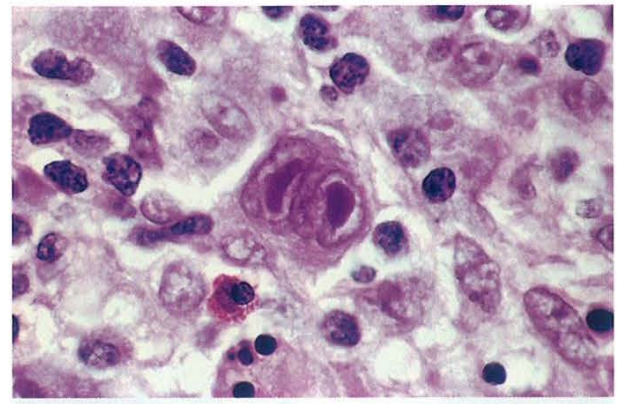


Figura 12.20 Linfoma de Hodgkin: ganglio linfático. La célula binucleada de Reed-Sternberg con nucléolos grandes de tipo inclusión y un citoplasma abundante está rodeada por linfocitos, macrófagos y un eosinófilo. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Clasificación. Se reconocen cinco subtipos de linfoma de Hodgkin: 1) esclerosis nodular; 2) celularidad mixta; 3) rico en linfocitos; 4) depleción linfocítica, y 5) de predominio linfocítico. En los primeros cuatro subtipos, las células de RS comparten ciertas características morfológicas e inmunofenotípicas (que se describen más adelante), lo que ha llevado a algunos investigadores a englobar esas entidades bajo el término *linfoma de Hodgkin clásico.* El tipo de predominio linfocítico se deja aparte por la expresión de marcadores de linfocitos B del centro germinal en las células de RS. A continuación, se comentarán este subtipo y las dos formas más frecuentes del linfoma de Hodgkin clásico: la esclerosis nodular y la celularidad mixta.

MORFOLOGÍA

La condición absolutamente indispensable del linfoma de Hodgkin es la presencia de la **célula de Reed-Sternberg (RS)** (fig. 12.20), una célula muy grande (15-45 µm de diámetro) con un núcleo multilobulado enorme, nucléolos excepcionalmente prominentes y citoplasma abundante, ligeramente eosinófilo en general. Particularmente características son las células con **dos núcleos en espejo o lóbulos nucleares, cada uno de los cuales contiene un nucléolo acidófilo grande (a modo de inclusión) rodeado por una zona clara,** características que les confieren el aspecto en ojo de búho. Las células de RS típicas y variantes presentan un inmunofenotipo característico, ya que expresan CD15 y CD30, y no pueden expresar CD45 (antígeno leucocítico común) o antígenos de linfocitos B o T. Como veremos, las células de RS «clásicas» son frecuentes en el subtipo de celularidad mixta, poco habituales en el subtipo de esclerosis nodular y escasas en el subtipo de predominio linfocítico. En estos dos últimos subtipos predominan otras variantes de las células de RS características.

El **linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular** es la forma más frecuente. Se distribuye por igual entre ambos sexos y muestra tendencia a afectar a los ganglios linfáticos cervicales inferiores, supraclaviculares y mediastínicos. La mayoría de los pacientes son adolescentes o adultos jóvenes y el pronóstico general es excelente. Morfológicamente, se caracteriza por:

- **Células lagunares** (fig. 12.21), una variante particular de la célula de RS, que tiene un único núcleo multilobulado, múltiples nucléolos pequeños y un citoplasma abundante que se

booksmedicos.org

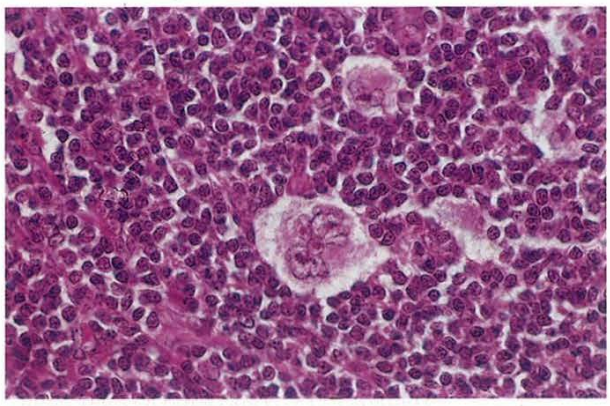


Figura 12.21 Linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular: ganglio linfático. Se aprecia una «célula lagunar» diferenciada con un núcleo multilobulado que contiene muchos nucléolos pequeños dentro de un espacio claro creado por la retracción de su citoplasma. Está rodeada por linfocitos. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

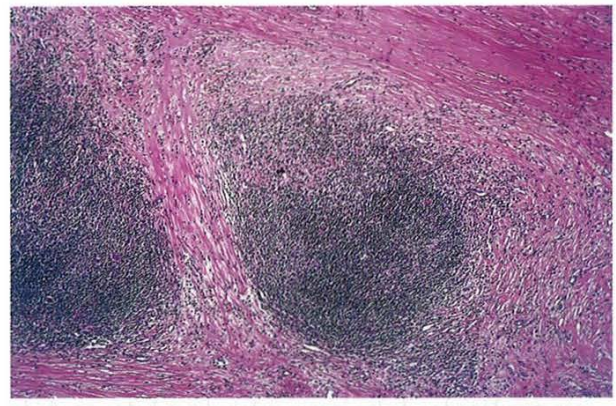


Figura 12.22 Linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular: ganglio linfático. La imagen de bajo aumento muestra bandas bien definidas de colágeno rosa acelular que han subdividido las células tumorales en nódulos. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

tiñe pálidamente. En los cortes del tejido fijado con formol, a menudo el citoplasma se aprecia desgarrado, con el núcleo apoyado en un espacio vacío (una laguna). El inmunofenotipo de las variantes lagunares es idéntico al de otras células de RS que se encuentran en los subtipos clásicos.

- **Bandas de colágeno** que dividen el tejido linfoide afectado en nódulos circunscritos (fig. 12.22). La fibrosis puede ser escasa o abundante y el infiltrado celular contiene proporciones variables de linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células lagunares.

El **linfoma de Hodgkin de tipo celularidad mixta** es la forma más frecuente de linfoma de Hodgkin en pacientes mayores de 50 años de edad y supone aproximadamente el 25% de todos los casos. Predomina en hombres. **Las células de RS clásicas son abundantes** y se acompañan de un infiltrado inflamatorio heterogéneo que contiene linfocitos pequeños, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos (fig. 12.23). Este subtipo tiene mayores probabilidades de diseminación y de asociarse a manifestaciones sistémicas que el subtipo esclerosis nodular.

El **linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico,** responsable de aproximadamente el 5% de los casos, se caracteriza por la presencia de **células de RS de la variante linfohistiocítica (LH)** que tienen un núcleo multilobulado tumefacto que, por su aspecto, reciben el nombre de «células en palomitas de maíz». Las variantes LH se encuentran, por lo general, en nódulos grandes que contienen principalmente linfocitos B pequeños entremezclados con un número variable de macrófagos (fig. 12.24). Otras células reactivas, como los eosinófilos, son escasos o están ausentes, y las células de RS típicas son infrecuentes. A diferencia de las variantes de RS del linfoma de Hodgkin «clásico», las variantes LH expresan marcadores de linfocitos B (p. ej., CD20) y, por lo general, no expresan CD15 y CD30. La mayoría de los pacientes presentan linfoadenopatía cervical o axilar aislada y su pronóstico normalmente es excelente.

Es evidente que el linfoma de Hodgkin abarca una amplia variedad de patrones histológicos que, a menudo, simula un proceso inflamatorio reactivo. Con independencia del subtipo, **el diagnóstico se basa en la identificación definitiva de las células de RS o de sus variantes sobre un fondo adecuado de células reactivas.** La inmunofenotipificación desempeña un importante papel para distinguir el linfoma de Hodgkin de las afecciones reactivas de otras formas de linfoma. En todos los subtipos puede verse

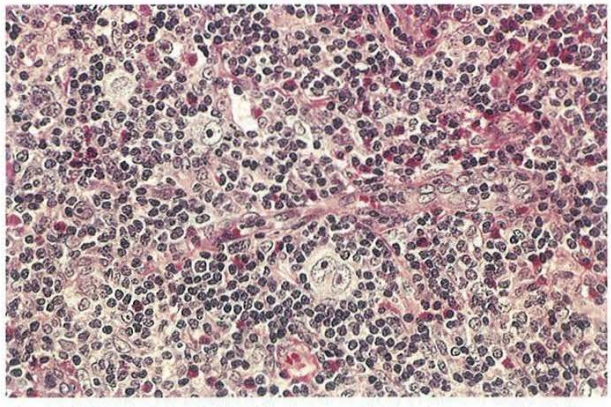


Figura 12.23 Linfoma de Hodgkin de tipo celularidad mixta: ganglio linfático. Una célula de Reed-Sternberg binucleada diagnóstica está rodeada por eosinófilos, linfocitos e histiocitos. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

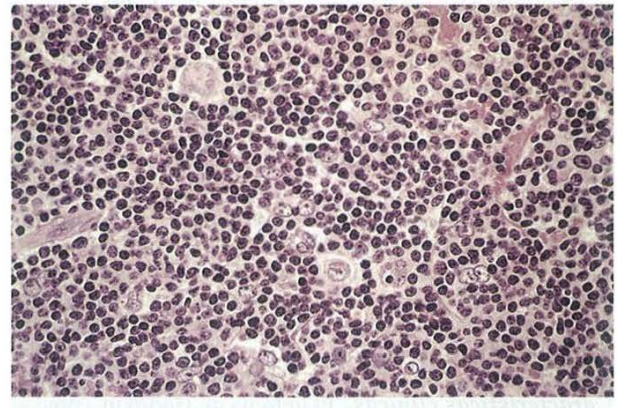


Figura 12.24 Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocítico: ganglio linfático. Se aprecian numerosos linfocitos de aspecto maduro que rodean variantes linfocíticas e histiocíticas grandes y dispersas, con tinción pálida (células en «palomitas de maíz»). *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la afectación del bazo, del hígado, de la médula ósea y de otros órganos a su debido momento, con forma de nódulos irregulares compuestos de una mezcla de células de RS y células reactivas, de forma similar a lo observado en los ganglios linfáticos.

Patogenia

El origen de las células de RS fue un misterio durante la mayor parte del siglo XX, pero, finalmente, se solucionó a partir de estudios de un diseño perfecto realizados con microdisección simple de las células de RS, en los que se demostró que todas las células de RS de un caso dado poseían los mismos reordenamientos genéticos de las inmunoglobulinas y que los genes reordenados de las inmunoglobulinas habían sufrido una hipermutación somática. En consecuencia, ahora se acepta que el **linfoma de Hodgkin es una neoplasia originada en los linfocitos B del centro germinal.**

Otro dato sobre la etiología del linfoma de Hodgkin emana de la frecuente participación del VEB. El VEB está presente en las células de RS de hasta el 70% de los casos del subtipo celularidad mixta y en un porcentaje menor de otras formas de linfoma de Hodgkin «clásico». La estructura del genoma del VEB es idéntica en todas las células de RS en un caso dado, lo que indica que la infección precede a la transformación y a la expansión clonal (y, por tanto, puede estar relacionada con ellas). Así pues, es probable que la infección por el VEB sea uno de los distintos pasos que contribuyen al desarrollo de un tumor, en particular al del subtipo celularidad mixta.

El infiltrado de células inflamatorias no neoplásicas característico se debe a varias citocinas. Algunas de ellas son secretadas por las células de RS, entre las que se encuentran la IL-5, una sustancia química que atrae a los eosinófilos; el factor de crecimiento transformador β (un factor fibrogénico) y la IL-13 (que puede estimular el crecimiento de las células de RS mediante un mecanismo autocrino). Además, las células inflamatorias de respuesta no son un mero observador inocente, sino que, por el contrario, producen otros factores que facilitan el crecimiento y la supervivencia de las células de RS, y contribuyen aún más a la reacción tisular.

El linfoma de Hodgkin es un ejemplo esencial de tumor que se escapa de la respuesta inmunitaria del huésped mediante la expresión de proteínas que inhiben la función del linfocito T. Las células RS del linfoma de Hodgkin clásico expresan altas concentraciones de ligandos de PD, factores que antagonizan las respuestas de los linfocitos T. En muchos tumores, se encuentra amplificada la región del cromosoma 9 que alberga los genes que codifican los dos ligandos de PD, PD-L1 y PD-L2, una alteración que parece contribuir a su sobreexpresión. La importancia de la expresión del ligando de PD se ha demostrado en ensayos clínicos con anticuerpos que bloquean PD-1, que es el receptor de los linfocitos T para los ligandos de PD (v. capítulo 6). La mayoría de los tumores, incluso los resistentes a todos los demás tratamientos, responden a los anticuerpos PD-1, posiblemente por la reactivación de una respuesta latente del huésped que estaba mediada por el eje de transmisión de señales ligando de PD/PD-1.

Características clínicas. El linfoma de Hodgkin, como el LNH, se manifiesta, por lo general, como una linfoadenopatía indolora. Aunque la distinción definitiva respecto al LNH puede hacerse únicamente por el estudio de la biopsia de tejido, hay varias características clínicas que favorecen el diagnóstico de linfoma de Hodgkin (tabla 12.9). Una vez establecido el diagnóstico, la estadificación se utiliza para guiar el tratamiento y determinar el pronóstico (tabla 12.10). Los pacientes más jóvenes con subtipos más favorables suelen presentar una enfermedad estadio I o II y, en general, no tienen los denominados «síntomas B» (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna). Los pacientes con enfermedad avanzada (estadios III y IV) tienen más probabilidad de sufrir síntomas B, prurito y anemia. Debido a las complicaciones a largo plazo que representa la radioterapia, en la actualidad incluso los pacientes con enfermedad en estadio I reciben quimioterapia sistémica. La enfermedad más avanzada también se trata, en general, con quimioterapia, en ocasiones junto con radioterapia del campo afectado.

Tabla 12.9 Diferencias clínicas entre los linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano

Linfoma de Hodgkin	Linfoma no hodgkiniano
Localizado con mayor frecuencia en un grupo axial único de ganglios (cervical, mediastínico, paraaórtico)	Afectación más frecuente de varios ganglios periféricos
Diseminación ordenada por contigüidad	Diseminación desordenada
Afectación de ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer poco frecuente	Afectación de ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer frecuente
Afectación extraganglionar poco frecuente	Afectación extraganglionar frecuente

El pronóstico, incluso con enfermedad avanzada, es muy bueno. La supervivencia a los 5 años de los sujetos con enfermedad en estadio I-A o II-A es superior al 90%, y la tasa de supervivencia global sin enfermedad a 5 años, al 50%, incluso con enfermedad avanzada (estadio IV-A o IV-B). Entre los supervivientes a largo plazo tratados con radioterapia se ha detectado un riesgo mucho más alto de que presenten algunos procesos malignos, como cáncer de pulmón y cáncer de mama, así como enfermedad cardiovascular. Estos discretos resultados han dado paso al desarrollo de nuevos regímenes que reducen el uso de la radioterapia y utilizan quimioterapia menos tóxica. Como se ha comentado anteriormente, los anticuerpos anti-PD-1 han obtenido respuestas excelentes en los pacientes con una enfermedad refractaria recidivante y son un tratamiento prometedor de base inmunitaria.

Tabla 12.10 Estadificación clínica de los linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano (clasificación de Ann Arbor)[a]

Etapa	Distribución de la enfermedad
I	Afectación de una única región ganglionar linfática (I) o afectación de un único órgano o tejido extralinfático (I_E)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares linfáticas en el mismo lado del diafragma solamente (II) o con afectación limitada de los órganos o tejidos extralinfáticos contiguos (II_E)
III	Afectación de regiones ganglionares linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir el bazo (III_S), localizaciones contiguas limitadas en un lugar u órgano extralinfático (III_E) o ambos (III_{ES})
IV	Focos múltiples o diseminados con afectación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin afectación linfática

[a]Todas las etapas se dividen a su vez en función de la ausencia (A) o presencia (B) de los siguientes signos y síntomas sistémicos: fiebre importante, sudores nocturnos y pérdida no explicada de más del 10% del peso corporal habitual.
Tomado de Carbone PT, et al: Symposium (Ann Arbor): staging in Hodgkin disease. *Cancer Res* 31:1707, 1971.

booksmedicos.org

Otras neoplasias linfoides

Entre las muchas formas de neoplasias linfoides incluidas en la clasificación de la OMS hay varias con características distintivas o trascendencia clínica que merecen ser comentadas.

Tricoleucemia. La tricoleucemia es una neoplasia indolente de linfocitos B poco común que se caracteriza por la presencia de proyecciones citoplásmicas finas filiformes. Las células tumorales expresan marcadores linfocíticos B (CD20), inmunoglobulinas de superficie, y CD11c y CD103. Estos últimos dos antígenos no están presentes en la mayoría de los tumores de linfocitos B, por lo que son útiles para el diagnóstico. Prácticamente todos los casos se asocian a mutaciones activadoras en la cinasa serina/treonina BRAF, que también presenta mutaciones en otros cánceres (v. capítulo 6).

La tricoleucemia afecta principalmente a hombres mayores y sus manifestaciones son consecuencia de la infiltración de la médula ósea y del bazo. La *esplenomegalia*, a menudo masiva, es el signo más frecuente y, en ocasiones, el único signo físico. La *pancitopenia* aparece en más de la mitad de los casos como consecuencia de la infiltración medular y del secuestro esplénico. La afectación de los ganglios linfáticos solo se produce en pocos casos. La leucocitosis es poco común, presentándose en el 15-20% de los pacientes, aunque se pueden identificar tricoleucocitos aislados en el frotis de sangre periférica de la mayoría de los afectados. La enfermedad es indolente pero progresiva sin tratamiento. La pancitopenia y las infecciones son los principales problemas clínicos. A diferencia de la mayoría de otras neoplasias linfoides indolentes, la tricoleucemia es muy sensible a la quimioterapia, en particular a los nucleósidos purinas. Habitualmente se obtienen respuestas completas duraderas y el pronóstico global es excelente. Los tumores que no responden al tratamiento convencional tienen respuestas excelentes a los inhibidores de BRAF, que puede acabar siendo el tratamiento de elección.

Micosis fungoide y síndrome de Sézary. Esos tumores de linfocitos T CD4+ neoplásicos se alojan en la piel, por lo que, a menudo, se denomina linfoma cutáneo de linfocitos T. La micosis fungoide se manifiesta, en general, como un exantema eritrodérmico inespecífico que con el tiempo evoluciona hasta una fase de placa y, más tarde, a una de tumor. Histológicamente, se ven linfocitos T neoplásicos, a menudo con aspecto cerebriforme, producido por la intensa invaginación de las membranas nucleares, e infiltrado de la epidermis y de la dermis superior. Al avanzar la enfermedad se produce una diseminación tanto ganglionar como visceral. El síndrome de Sézary es una variante clínica que se caracteriza por: 1) eritrodermia exfoliativa generalizada, y 2) células tumorales (células de Sézary) en sangre periférica. Las células tumorales circulantes también aparecen hasta en el 25% de los casos de micosis fungoide en la fase de placa o de tumor. A menudo los pacientes diagnosticados de micosis fungoide en fases iniciales sobreviven muchos años, mientras que los que presentan enfermedad en fase tumoral, enfermedad visceral o síndrome de Sézary sobreviven como media entre 1 y 3 años.

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. **Esta neoplasia de linfocitos T CD4+ es producida por un retrovirus, el virus de la leucemia de linfocitos T humanos de tipo 1 (HTLV-1).** La infección por el HTLV-1 es endémica en el sur de Japón, en el Caribe y en África occidental, y es esporádica en otros lugares, incluido el sudeste de EE. UU. La patogenia de este tumor se comenta en el capítulo 6. Además de los procesos malignos linfoides, la infección por el HTLV-1 también puede causar la paraparesia espástica tropical, una enfermedad desmielinizante progresiva que afecta al sistema nervioso central y a la médula espinal.

Habitualmente, la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto se asocia a lesiones cutáneas, linfoadenopatía, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia y linfocitosis variable. Además de los CD4, las células leucémicas expresan niveles altos de CD25, la cadena α del receptor de la IL-2. En la mayoría de los casos, el tumor es muy agresivo y responde mal al tratamiento. La mediana de supervivencia es de unos 8 meses.

Linfoma de linfocitos T periféricos. Este grupo heterogéneo de tumores supone aproximadamente el 10% de los LNH del adulto. Aunque este término engloba diversos subtipos infrecuentes, la mayoría de los tumores de este grupo son inclasificables. En general, se trata de tumores agresivos que responden mal al tratamiento. Además, al tratarse de tumores de linfocitos T funcionales, a menudo causan síntomas relacionados con los productos inflamatorios derivados del tumor, incluso cuando la carga tumoral es relativamente baja.

Antes de terminar la revisión de las neoplasias linfoides, merece la pena resumir cómo las mutaciones conductoras comunes de entidades específicas producen cambios en el comportamiento celular que sirven como ejemplo de las características del cáncer (fig. 12.25). Estas alteraciones no solo ponen de manifiesto importantes principios patógenos, sino que cada vez más se emplean como diana de tratamientos eficaces, como los anticuerpos que bloquean PD-1 (linfoma de Hodgkin) y los fármacos antagonistas de BCL2 (linfoma folicular y otros linfomas B).

RESUMEN

NEOPLASIAS LINFOIDES

- La clasificación se basa en la célula de origen y en la etapa de diferenciación.
- Los tipos más frecuentes en los niños son las leucemias/linfomas linfoblásticos agudos derivados de los precursores de los linfocitos B y T.
- Los tipos más frecuentes en adultos son los linfomas no hodgkinianos derivados de linfocitos B del centro germinal.

Leucemias/linfomas linfoblásticos agudos

- Son tumores muy agresivos que se manifiestan con signos y síntomas de insuficiencia medular o como masas de crecimiento rápido.
- Las células tumorales contienen lesiones genéticas que bloquean la diferenciación, lo que provoca la acumulación de blastos no funcionales inmaduros.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

- Tumor de linfocitos B maduros que se manifiesta, por lo general, con afectación de médula ósea y ganglios linfáticos.
- Sigue un curso indolente, suele asociarse a anomalías inmunitarias, incluido un aumento de la susceptibilidad a la infección y a los trastornos autoinmunitarios.

Linfoma folicular

- Las células tumorales remedan el patrón de crecimiento de los linfocitos B del centro germinal normales, en la mayoría de los casos asociado a una translocación (14;18), que da lugar a la sobreexpresión de BCL2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

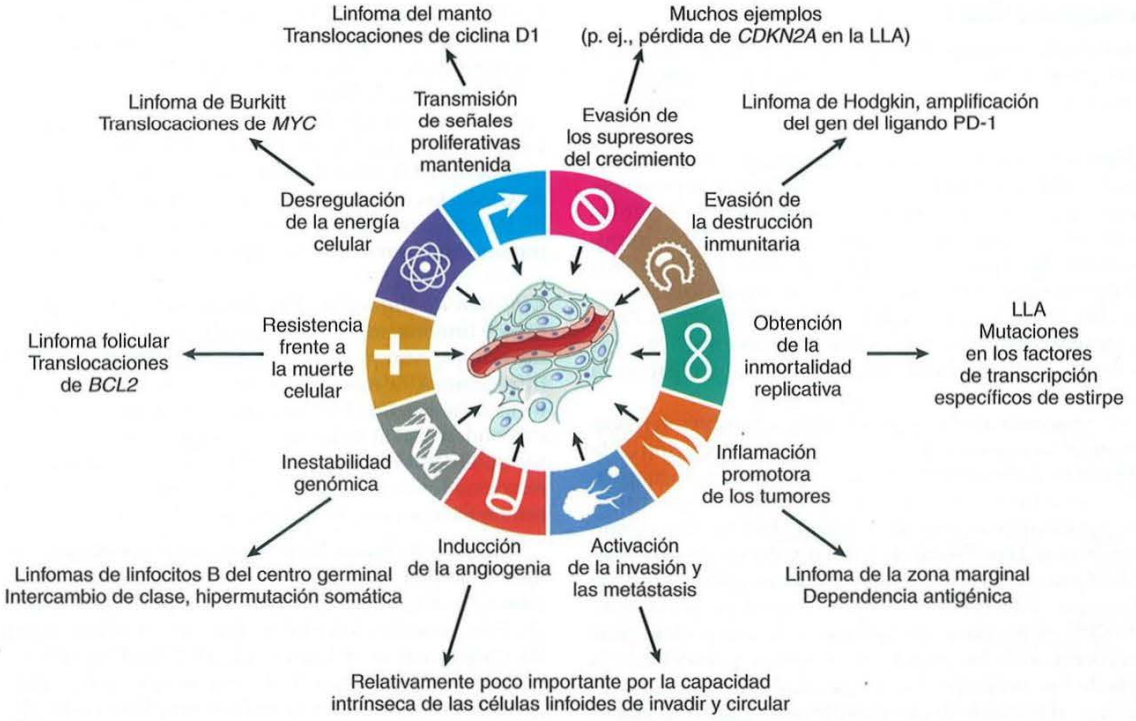


Figura 12.25 Características del cáncer ejemplificadas con unas neoplasias linfoides concretas. Se resumen algunos de los mecanismos patógenos mejor caracterizados en los tumores malignos linfoides, incluidos la desregulación de MYC en el linfoma de Burkitt (lo que produce un metabolismo de Warburg y un crecimiento celular rápido); la desregulación de BCL2 en el linfoma folicular (lo que produce resistencia frente a la apoptosis); la amplificación del gen del ligando de PD-1 en el linfoma de Hodgkin (con evasión de la inmunidad del huésped); acontecimientos que producen una pérdida de control del ciclo celular (reordenamientos de la ciclina D1 en el linfoma del manto y pérdida del gen *CDKN2A* en la leucemia aguda linfoblástica [LLA]); mutaciones en diversos factores de transcripción, sobre todo en la LLA, que bloquean la diferenciación y potencian la autorrenovación de las «células madre leucémicas»; y estimulación inmunitaria crónica en el linfoma de la zona marginal. Por el contrario, dado que los linfocitos normalmente circulan por todo el cuerpo, se produce una presión selectiva relativamente escasa en los tumores malignos linfoides para la aparición de alteraciones que aumenten la angiogenia o activen la invasión y las metástasis.

Linfoma de células del manto

- Tumor de linfocitos B maduros que se manifiesta, por lo general, con enfermedad avanzada que afecta a ganglios linfáticos, a la médula ósea y a localizaciones extraganglionares, como el intestino.
- Asociado con una translocación (11;14), que provoca la sobreexpresión de ciclina D1, un regulador de la progresión del ciclo celular.

Linfoma de la zona marginal extraganglionar

- Tumor de linfocitos B maduros que se originan en sitios extraganglionares afectados por inflamación crónica en relación con autoinmunidad o infección (p. ej., *H. pylori*).
- Queda localizado durante períodos prolongados de tiempo y puede regresar cuando se elimina el estímulo inflamatorio.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

- Grupo heterogéneo de tumores de linfocitos B maduros que comparte la morfología de células grandes y el comportamiento clínico agresivo, y es el tipo más frecuente de linfoma.
- Se ha demostrado su asociación con reordenamientos o mutaciones del gen *BCL6*, un tercio de los cuales presentan una translocación (14;18), que afecta al gen *BCL2*.

Linfoma de Burkitt

- Tumor de linfocitos B maduros muy agresivo que suele originarse en localizaciones extraganglionares.
- Casi siempre se asocia a translocaciones que afectan al protooncogén *MYC*.
- Las células tumorales a menudo presentan infección latente por el VEB.

Mieloma múltiple

- Este tumor de células plasmáticas con frecuencia se manifiesta con múltiples lesiones líticas óseas asociadas a fracturas patológicas e hipercalcemia.
- Las células plasmáticas neoplásicas suprimen la inmunidad humoral normal y secretan inmunoglobulinas parciales, que son nefrotóxicas (proteínas de Bence Jones).

Linfoma de Hodgkin

- Tumor de linfocitos B poco común que está formado en su mayor parte por linfocitos reactivos, macrófagos y células del estroma.
- Las células de RS malignas suponen una pequeña parte de la masa tumoral.

Neoplasias mieloides

Las neoplasias mieloides surgen de progenitores hematopoyéticos y habitualmente dan lugar a proliferaciones que afectan a la médula ósea y reemplazan los elementos medulares normales. Hay tres categorías generales de neoplasia mieloide:

- En *la leucemia mieloide aguda (LMA)*, las células neoplásicas están bloqueadas en una etapa temprana del desarrollo de la célula mieloide. Entonces, las células mieloides inmadu-

booksmedicos.org

ras (blastos) se acumulan en la médula y reemplazan los elementos normales; con frecuencia circulan también en sangre periférica.
- En las *neoplasias mieloproliferativas*, el clon neoplásico continúa sufriendo una diferenciación terminal, pero muestra un crecimiento aumentado o con pérdida de la regulación. Habitualmente, también se asocian al aumento de uno o más elementos formes (eritrocitos, plaquetas o granulocitos) en sangre periférica.
- En los *síndromes mielodisplásicos (SMD)*, se produce la diferenciación terminal, pero de una forma alterada e ineficaz, lo que da lugar a la aparición de precursores medulares displásicos y citopenias en sangre periférica.

Aunque las tres categorías descritas constituyen un punto de partida útil, la división de las neoplasias mieloides en más borrosa. Tanto los SMD como las neoplasias mieloproliferativas se transforman a menudo en LMA, y algunas neoplasias muestran características de mielodisplasia y de neoplasia mieloproliferativa. La estrecha relación que se aprecia entre todos estos trastornos no resulta sorprendente, ya que todas las neoplasias mieloides surgen de progenitores iniciales pluripotenciales.

Actualmente se reconoce que la LMA y el SMD suelen originarse a partir de un precursor asintomático que se denomina hematopoyesis clonal de pronóstico indeterminado (CHIP). Esta lesión se caracteriza por unos recuentos normales de la sangre a pesar de la existencia de una de las mutaciones clonales adquiridas «conductoras» en las células mieloides de la sangre y la médula ósea. La CHIP progresa a una neoplasia franca de leucocitos con una frecuencia aproximada de un 1% anual y parece un factor de riesgo importante de la enfermedad cardiovascular (v. capítulo 10).

Leucemia mieloide aguda

La LMA afecta principalmente a adultos mayores, con una edad mediana de 50 años. Es muy heterogénea, como se comenta más adelante. Los signos y síntomas clínicos se parecen mucho a los producidos por la LLA y, por lo general, están relacionados con la sustitución de los elementos medulares normales por blastos leucémicos. El cansancio, la palidez, las hemorragias anómalas y las infecciones son frecuentes en el momento en que los pacientes son diagnosticados, quienes normalmente consultan pocas semanas después del inicio de los síntomas. La esplenomegalia y la linfoadenopatía son menos prominentes que en la LLA, aunque en casos infrecuentes la LMA puede parecer un linfoma al manifestarse como una masa tisular definida (el denominado «sarcoma granulocítico»). El diagnóstico y la clasificación de las LMA se basan en los datos morfológicos, histoquímicos, inmunofenotípicos y cariotípicos, entre los cuales estos últimos son los mejores predictores del pronóstico.

Patogenia

La mayoría de las mutaciones de la LMA se localizan en genes que codifican factores de transcripción que son necesarios para la diferenciación normal de la célula mieloide. Esas mutaciones interfieren en la diferenciación de las células mieloides en etapas iniciales y dan lugar a la acumulación de precursores mieloides (blastos) en la médula. La translocación (15;17) tiene especial interés en la leucemia promielocítica aguda, ya que provoca la fusión del gen del receptor α del ácido retinoico *(RARA)* en el cromosoma 17 y del gen *PML* en el cromosoma 15. Este gen quimérico produce una proteína de fusión PML/RARA que bloquea la diferenciación mieloide en la etapa promielocítica, debido probablemente, en parte, a que inhibe la función de los receptores normales del ácido retinoico. Cabe destacar que las dosis farmacológicas del ácido holo-*trans*-retinoico (ATRA), un análogo de la vitamina A (v. capítulo 7), consiguen superar este bloqueo e inducen la diferenciación de los promielocitos neoplásicos a neutrófilos rápidamente. Como estos mueren después de una vida media de 6 h, el tratamiento con ATRA elimina rápidamente el tumor con un efecto altamente específico, ya que la LMA sin translocaciones que afecten al gen *RARA* no responde al ATRA. Más recientemente se ha observado que la combinación de ATRA y trióxido de arsénico, una sal que induce la degradación de la proteína de fusión PML/RARA, es incluso más eficaz que el ATRA solo, al evidenciarse que consigue la curación de más del 80% de los pacientes. Este es un ejemplo importante de tratamiento altamente eficaz dirigido a un defecto molecular específico de un tumor.

En otros trabajos con ratones se ha demostrado que las mutaciones de factores de transcripción que se pueden encontrar en la LMA no son suficientes para causar la enfermedad. Asimismo, se han detectado otras posibles mutaciones colaboradoras en otros genes de tirosina cinasa y en el gen *RAS*.

La secuenciación de los genomas de la LMA también ha identificado mutaciones frecuentes en los genes que influyen directamente sobre el epigenoma, lo que sugiere un papel central de las alteraciones epigenéticas en la LMA. Por ejemplo, aproximadamente un 15-20% de las LMA se asocian a mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa (IDH). En estos tumores, un «oncometabolito» sintetizado por la proteína IDH mutada bloquea la función de las enzimas que regulan el epigenoma e interfiere en la diferenciación de las células mieloides (v. capítulo 6). Los inhibidores de la IDH mutante impiden la producción del oncometabolito y con frecuencia consiguen remisiones en este subtipo molecular concreto de LMA.

MORFOLOGÍA

Por definición, los blastos mieloides o promielocitos de la LMA suponen más del 20% del componente celular de la médula ósea. Los **mieloblastos** (precursores de los granulocitos) presentan una cromatina nuclear tenue, entre tres y cinco nucléolos, y gránulos citoplásmicos azurófilos finos (fig. 12.26). Los **bastones de Auer,** unas estructuras con forma de bastón que se tiñen claramente de rojo, pueden estar presentes en los mieloblastos o en células más diferenciadas y son particularmente numerosos en la leucemia promielocítica aguda (fig. 12.27). Estos bastones de Auer son específicos de los mieloblastos neoplásicos y, por tanto, constituyen un dato diagnóstico útil cuando aparecen. En otros subtipos de LMA predominan los monoblastos, los eritroblastos o los megacarioblastos.

Clasificación. Las LMA son entidades diferentes en cuanto a sus características genéticas, la estirpe celular y el grado de maduración. La clasificación de la OMS se basa en todas esas características para dividir la LMA en cuatro categorías (tabla 12.11): 1) LMA asociadas a aberraciones genéticas específicas, que son importantes porque permiten predecir la evolución y orientar el tratamiento; 2) LMA con displasia, muchas de las cuales se originan a partir de SMD; 3) LMA que se presentan después de una quimioterapia genotóxica, y 4) LMA con ausencia de todas las características anteriores. Las LMA de esta última categoría se dividen, a su vez, en función de la línea de diferenciación predominante que muestre el tumor.

Inmunofenotipo. La expresión de los marcadores inmunitarios es heterogénea en la LMA. La mayoría de los tumores expresan algunas combinaciones de antígenos asociados a células mieloides, como CD13, CD14, CD15, CD64 o CD117 (KIT). CD34, un marcador de las células madre hematopoyéticas, se encuentra a menudo en los mieloblastos. Estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

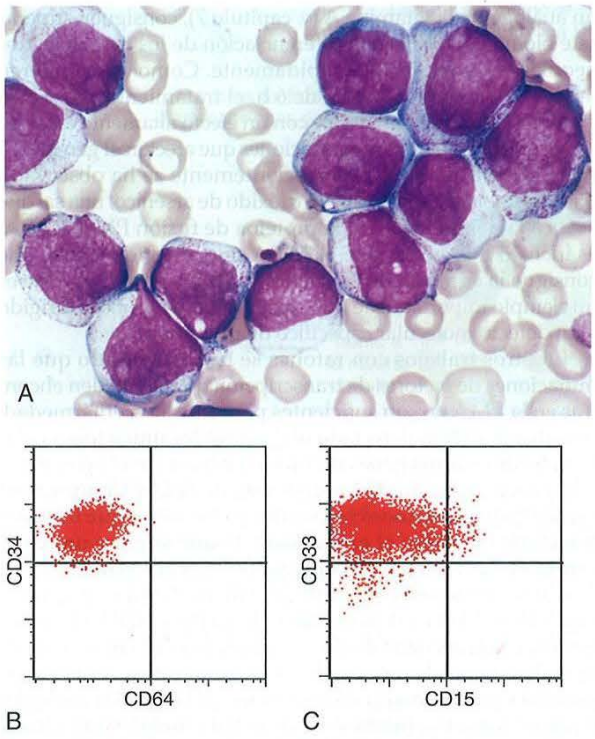


Figura 12.26 Leucemia aguda mieloide (LMA). (A) Mieloblastos con una cromatina nuclear delicada, llamativos nucléolos y finos gránulos azurófilos en el citoplasma. (B) y (C) muestran los resultados de la citometría de flujo para la LMA de (A). Las células tumorales son positivas para el marcador de células madre CD34 y los marcadores específicos de la estirpe mieloide CD33 y CD15 (subpoblación). *(A, por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B y C, por cortesía del Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Oregon.)*

marcadores son útiles para distinguir la LMA de la LLA y para identificar la LMA mínimamente diferenciada.

Características clínicas

La mayor parte de los pacientes consultan a las pocas semanas o meses de la aparición de los síntomas por las molestias causadas por la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia, entre los que destaca la fatiga, la fiebre y la hemorragia mucosa y cutánea espontánea. Como se comentó anteriormente, estos hallazgos son muy parecidos a los encontrados en la LLA. La trombocitopenia produce una diátesis hemorrágica. Son frecuentes las petequias y equimosis cutáneas, las hemorragias serosas hacia las cubiertas de las cavidades corporales y las vísceras y las hemorragias mucosas gingivales y de la vía urinaria. Los factores procoagulantes y fibrinolíticos liberados por las células leucémicas, sobre todo en la LMA con la t(15;17), agravan esta tendencia al sangrado. Las infecciones son frecuentes y a menudo se deben a gérmenes oportunistas, como hongos, *Pseudomonas* y comensales. Los signos y síntomas relacionados con la afectación de los tejidos blandos suelen ser menos llamativos en la LMA que en la LLA, pero los tumores con diferenciación monocítica suelen infiltrar la piel (leucemia cutis) y las encías. La afectación del sistema nervioso central también puede encontrarse, aunque es menos frecuente que en la LLA.

La LMA continúa siendo una enfermedad devastadora. Los tumores con anomalías cariotípicas de «riesgo favorable» (t[8;21], inv[16]) se asocian a unas probabilidades de supervivencia a largo plazo sin enfermedad del 50%, pero

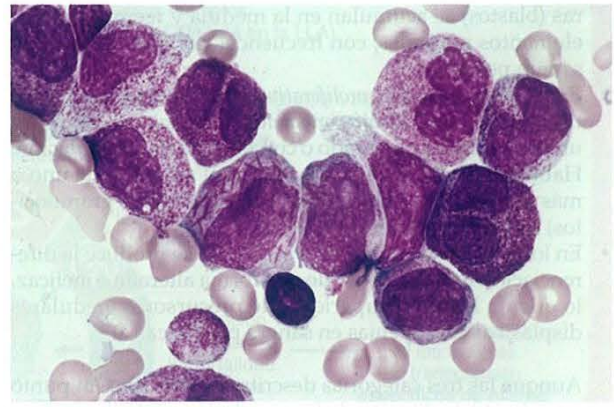


Figura 12.27 Leucemia promielocítica aguda: aspirado de médula ósea. Los promielocitos neoplásicos tienen numerosos gránulos azurófilos anómalamente gruesos. Otros hallazgos característicos son una célula en el centro del campo con múltiples bastones de Auer afilados. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

la supervivencia global de todos los pacientes es de solo el 15-30% con la quimioterapia convencional. La LMA asociada a mutaciones de *TP53* se ha convertido en un subtipo de pronóstico especialmente malo. El tratamiento dirigido con ATRA y sales de arsénico ha supuesto una mejoría de la evolución de la leucemia promielocítica aguda, una luz al final del túnel. Los inhibidores de IDH han obtenido también resultados alentadores, aparentemente porque (igual que el ATRA) inducen la diferenciación de los blastos de la LMA. Cada vez son más los pacientes con LMA que reciben tratamiento con protocolos más intensivos, como el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, que puede curar a algunos pacientes.

Síndromes mielodisplásicos

El término *síndrome mielodisplásico* (SMD) alude a un grupo de trastornos clonales de las células madre caracterizados por defectos de la maduración asociados a una hematopoye-

Tabla 12.11 Clasificación de la OMS de la LMA

Clase	Pronóstico
I. LMA con translocaciones cromosómicas recurrentes	
LMA con t(8;21)(q22;q22), gen de fusión *RUNXT1/RUNX1*	Favorable
LMA con inv(16)(p13;q22), gen de fusión *CBFB/MYH11*	Favorable
LMA con t(15;17)(q22;q21.1), gen de fusión *PML/RARA*	Favorable
LMA con t(11q23; variante), genes de fusión *MLL*	Malo
LMA con *NPM1* mutado	Variable
II. LMA con displasia de varias estirpes	
Con antecedentes de SMD	Muy malo
Sin antecedentes de SMD	Malo
III. LMA relacionada con un tratamiento	
Relacionada con fármacos alquilantes	Muy malo
Relacionada con epipodofilotoxina	Muy malo
IV. LMA sin otra clasificación	
Subclases definidas por la extensión y el tipo de diferenciación (p. ej., mielocítica, monocítica)	Intermedio

LMA, leucemia mieloide aguda; *NPM1*, nucleofosmina 1; *OMS*, Organización Mundial de la Salud; *SMD*, síndrome mielodisplásico.

booksmedicos.org

sis ineficaz y alto riesgo de transformación a una LMA. En los SMD, la médula ósea ha sido total o parcialmente reemplazada por la progenie clonal de una célula madre pluripotencial transformada que retiene la capacidad de diferenciarse en eritrocitos, granulocitos y plaquetas, aunque de una forma que es tan ineficaz como anómala. En consecuencia, la médula muestra hipercelularidad o una celularidad normal, pero en la sangre periférica se observan una o más citopenias. El clon anómalo de células madre de la médula ósea presenta inestabilidad genética y tiende a adquirir nuevas mutaciones y a sufrir, finalmente, una transformación a LMA. La mayoría de los casos son idiopáticos, pero otros se desarrollan después de la quimioterapia con fármacos alquilantes o tras la exposición a radioterapia ionizante.

Patogenia

Se han obtenido importantes datos a partir de la secuenciación masiva de los genomas de los SMD, que ha permitido identificar una serie de genes mutados de forma repetida. Estos genes se pueden agrupar en tres categorías funcionales, correspondientes a:

- *Factores epigenéticos.* Se encuentran mutaciones frecuentes que afectan a muchos de los mismos factores epigenéticos mutados en la LMA, incluidos factores que regulan la metilación del ADN y la modificación de las histonas; por eso, al igual que sucede en la LMA, la desregulación del epigenoma parece importante en la génesis del SMD.
- *Factores de separación del ARN.* Un subgrupo de tumores presentan mutaciones que afectan a la maquinaria de separación del ARN y que parecen inducir la transformación porque modifican el procesamiento del ARN. Se asocian con frecuencia a *sideroblastos en anillo,* una variante clásica de displasia que aparece en un subgrupo de SMD.
- *Factores de transcripción.* Estas mutaciones afectan a los factores de transcripción necesarios para la mielopoyesis normal y pueden contribuir a los trastornos de la diferenciación que caracterizan a los SMD.

Además, aproximadamente un 10% de los SMD pueden tener mutaciones con pérdida de función del gen supresor de tumores *TP53,* que se correlaciona con la aparición de un cariotipo complejo y un pronóstico clínico especialmente malo. Tanto el SMD primario como el secundario al tratamiento se asocian a *alteraciones cromosómicas repetidas* parecidas, *entre las que se incluyen monosomías 5 y 7, deleciones de 5q, 7q y 20q y trisomía 8.*

MORFOLOGÍA

La médula del SMD está poblada de precursores hematopoyéticos de aspecto anómalo. Algunas de las anomalías más frecuentes consisten en la aparición de **precursores eritroides megaloblastoides** que se parecen a los que se ven en las anemias megaloblásticas, formas eritroides con depósitos de hierro en sus mitocondrias **(sideroblastos en anillo),** precursores granulocíticos con **gránulos anómalos** o maduración nuclear y megacariocitos pequeños con núcleos únicos pequeños o varios núcleos independientes.

Características clínicas

El SMD se describe a menudo como infrecuente, pero en la actualidad es casi tan habitual como la LMA, al afectar hasta a 15.000 pacientes cada año en EE. UU. En la mayoría de los pacientes se manifiesta entre los 50 y los 70 años de edad. Como consecuencia de las citopenias, muchos pacientes presentan infecciones, síntomas relacionados con la anemia y hemorragias. La respuesta a la quimioterapia convencional en general es mala, quizá porque los SMD surgen sobre una base de una célula madre dañada. La transformación a LMA se produce entre el 10 y el 40% de los pacientes. El pronóstico es variable, con una mediana de supervivencia que varía entre 9 y 29 meses, y es peor en los casos asociados con aumento de blastos en la médula, anomalías citogenéticas o mutaciones de *TP53.*

Neoplasias mieloproliferativas

La característica patógena común de las neoplasias mieloproliferativas es la presencia de tirosina cinasas mutadas con activación constitutiva y otras alteraciones adquiridas en las vías de transmisión de señales que consiguen una independencia de los factores de crecimiento. Esta noción explica de forma satisfactoria la hiperproducción de células de la sangre que se encuentra y tiene importancia terapéutica por la disponibilidad de inhibidores de tirosina cinasa. Los progenitores neoplásicos tienden a diseminarse a los órganos hematopoyéticos secundarios (bazo, hígado y ganglios linfáticos), lo que provoca hepatoesplenomegalia (causada por la hematopoyesis extramedular neoplásica).

Se reconocen cuatro entidades diagnósticas mayores: leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera, mielofibrosis primaria y trombocitemia esencial. Sus características distintivas se detallan a continuación:

- La LMC se diferencia de las demás entidades por su asociación a una anomalía característica, el gen de fusión *BCR-ABL,* que produce una tirosina cinasa BCR-ABL constitutivamente activa.
- Las anomalías genéticas más frecuentes que encontramos en estas neoplasias mieloproliferativas con «BCR-ABL negativo» consisten en mutaciones activadoras en la tirosina cinasa JAK2, que se detectan prácticamente en todos los casos de policitemia vera y en el 50% de los de mielofibrosis primaria y trombocitemia esencial.
- Algunas neoplasias mieloproliferativas infrecuentes se asocian a mutaciones activadoras en otras tirosina cinasas, como los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Además, todas las neoplasias mieloproliferativas presentan una propensión variable a experimentar una «fase de agotamiento», que se parece a la mielofibrosis primaria o a una «crisis blástica» idéntica a la leucemia aguda, desencadenadas ambas, presumiblemente, por la adquisición de otras mutaciones somáticas. A continuación, se describen solo la LMC, la policitemia vera y la mielofibrosis primaria, ya que otras neoplasias mieloproliferativas no son lo suficientemente frecuentes como para que merezca la pena comentarlos aquí.

Leucemia mieloide crónica

La LMC afecta principalmente a adultos de entre 25 y 60 años de edad, con una incidencia máxima en torno a los 30-50 años. En EE. UU., cada año se diagnostican alrededor de 4.500 casos nuevos.

Patogenia

La LMC se diferencia de otras neoplasias mieloproliferativas por la existencia de un gen *BCR-ABL* quimérico derivado de porciones del gen *BCR* en el cromosoma 22 y el gen *ABL* del cromosoma 9. En el 95% de los casos, el gen *BCR-ABL* es el producto de una translocación equilibrada (9;22) que mueve el gen *ABL* desde el cromosoma 9 a una posición en el cromosoma 22 adyacente al gen *BCR.* En el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

5% de los casos restantes, el gen de fusión *BCR-ABL* se crea mediante reordenamientos crípticos o complejos en el estudio citogenético, que afectan a más de dos cromosomas. El gen de fusión *BCR-ABL* se encuentra en los precursores granulocíticos, eritroides, megacariocíticos y de los linfocitos B, y en algunos casos también en los de los linfocitos T, lo que indica que el tumor se origina en una célula madre hematopoyética transformada. Aunque el cromosoma Ph es muy característico de la LMC, también aparece en el 25% de las LLA de linfocitos B del adulto y en un pequeño subgrupo de LMA.

Como se describe en el capítulo 6, el gen *BCR-ABL* codifica una proteína de fusión que contiene porciones de BCR y el dominio tirosina cinasa de ABL. Los progenitores mieloides normales dependen de las señales generadas por los factores de crecimiento y por sus receptores para el crecimiento y la supervivencia. **La dependencia del factor de crecimiento de los progenitores en la LMC disminuye en gran medida con las señales constitutivas generadas por BCR-ABL, las cuales emulan los efectos de la activación del receptor del factor de crecimiento.** Es importante que, dado que BCR-ABL no inhibe la diferenciación, la evolución precoz de la enfermedad se caracteriza por una producción excesiva de células sanguíneas relativamente normales, sobre todo granulocitos y plaquetas.

MORFOLOGÍA

Los resultados obtenidos en sangre periférica son muy característicos. El recuento de leucocitos está elevado, a menudo por encima de 100.000 células/µl. **Las células circulantes son predominantemente neutrófilos, metamielocitos y mielocitos** (fig. 12.28), pero los **basófilos** y los **eosinófilos** también son prominentes, y las plaquetas suelen estar aumentadas. La médula ósea es hipercelular, debido al incremento del número de precursores granulocíticos y megacariocíticos maduros. La pulpa roja de un bazo aumentado de tamaño se parece a la médula ósea por la presencia de una **hematopoyesis extramedular** extensa. Esta proliferación floreciente con frecuencia compromete el aporte sanguíneo local, lo que provoca **infartos esplénicos.**

Características clínicas

El inicio de la LMC es insidioso, ya que los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos (p. ej., fatigabilidad fácil, debilidad, pérdida de peso). En ocasiones, el primer síntoma es una sensación de peso en el abdomen causada por la esplenomegalia. A veces, puede ser necesario distinguir la LMC de una *reacción leucemoide,* una elevación espectacular de la cifra de granulocitos en respuesta a la infección, el estrés, la inflamación crónica y algunas neoplasias. Esta distinción puede lograrse definitivamente estudiando la presencia del gen de fusión *BCR-ABL,* lo que puede hacerse mediante la tipificación del cariotipo, la hibridación *in situ* con fluorescencia o la proteína C reactiva (CRP).

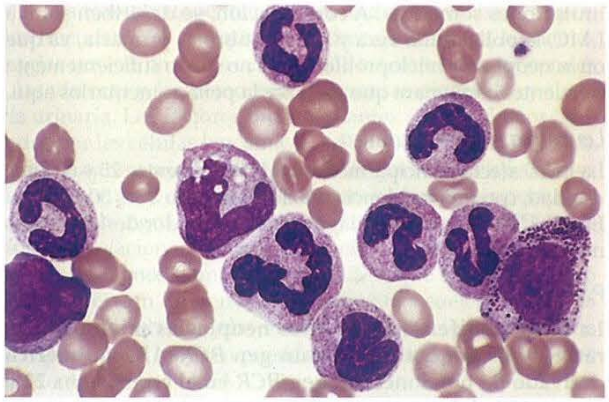


Figura 12.28 Leucemia mieloide crónica: frotis de sangre periférica. Se aprecian formas granulocíticas en varias etapas de diferenciación. *(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

La evolución natural de la LMC es lenta en un primer momento. Incluso sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de 3 años. Después de un período variable (e impredecible), aproximadamente la mitad de los casos de LMC entran en una fase acelerada marcada por el aumento de la anemia y la aparición de trombocitopenia, así como de otras anomalías citogenéticas; finalmente, se observa la transformación en un cuadro similar al de una leucemia aguda (crisis blástica). En el 50% restante de los casos, la crisis blástica se produce bruscamente, sin fase acelerada. Es interesante que en el 30% de los casos la crisis blástica se parezca a la LLA de precursores de linfocitos B, lo que confirma el origen de la LMC en células madre hematopoyéticas. En el 70% restante de los casos, la crisis blástica es similar a una LMA. Con menor frecuencia, la LMC evoluciona hasta entrar en una fase de fibrosis extensa de la médula ósea que hace que el cuadro se parezca al de una mielofibrosis primaria.

Afortunadamente, para los sujetos afectados, la evolución natural de la LMC ha sufrido un cambio espectacular tras la aparición del tratamiento dirigido. El tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, sobre todo en pacientes con enfermedad precoz, consigue remisiones mantenidas con una toxicidad susceptible de tratamiento e impide la progresión a una crisis blástica, en apariencia porque suprime el estímulo proliferativo que permite la adquisición de mutaciones adicionales. Cuando se produce la recidiva en pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa, con frecuencia sus tumores muestran mutaciones adquiridas en el dominio cinasa de BCR-ABL que impiden la unión de los fármacos. El sobrecrecimiento selectivo de estas células se explica por los potentes efectos antitumorales de los inhibidores de BCR-ABL e indica que los numerosos tumores resistentes que se detectan aún son «adictos» a las señales que favorecen el crecimiento creadas por BCR-ABL. En algunos casos, los tumores resistentes se pueden tratar con inhibidores de BCR-ABL «de tercera generación». En otros casos, es posible la curación con trasplante de células madre hematopoyéticas, aunque se asocia a un notable riesgo, sobre todo en ancianos.

Policitemia vera

La policitemia vera se asocia mucho a mutaciones puntuales activadoras de la tirosina cinasa JAK2. JAK2 actúa normalmente en la vía de transmisión de señales distal al receptor de la eritropoyetina y otros receptores de factores de crecimiento. La mutación más frecuente de JAK2 reduce de forma muy importante la dependencia de los factores de crecimiento para la supervivencia y crecimiento de las células hematopoyéticas. Esto determina una proliferación excesiva de los elementos eritroides, granulocíticos y megacariocíticos (panmielosis), pero la mayor parte de los signos y síntomas clínicos se producen como consecuencia de un aumento absoluto de la masa eritroide. La policitemia vera debe distinguirse de la relativa, que es consecuencia de la hemoconcentración. A diferencia de las formas reactivas de la policitemia absoluta, la policitemia vera se asocia a concentraciones séricas bajas de eritropoyetina, que reflejan el crecimiento del clon neoplásico independiente de factores de crecimiento.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los principales cambios anatómicos de la policitemia vera se deben al aumento de la volemia y de la viscosidad producido por la policitemia. La **congestión** de muchos tejidos es característica. El hígado está aumentado de tamaño y a menudo contiene pequeños focos de hematopoyesis extramedular. El bazo muestra un ligero aumento de tamaño (250-300 g) debido a la congestión vascular. **Es frecuente observar trombosis e infartos** como consecuencia del aumento de la viscosidad y de la estasis vascular, en particular en el corazón, el bazo y los riñones. También se producen hemorragias en un tercio de los casos. Las hemorragias afectan más a menudo al tubo digestivo, a la bucofaringe o al encéfalo y pueden ser espontáneas o producirse después de un traumatismo leve o una intervención quirúrgica. Con frecuencia, las plaquetas producidas por el clon neoplásico son disfuncionales, un trastorno que contribuye a la elevación del riesgo de trombosis y hemorragias. Al igual que sucede en la LMC, en sangre periférica a menudo se observa **basofilia.**

La médula ósea es hipercelular, debido al número aumentado de formas eritroides, mieloides y megacariocíticas. Además, se aprecia cierto grado de fibrosis medular en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico. En un subgrupo de casos, la fibrosis evoluciona a una fase de agotamiento en la que la médula ósea es reemplazada en su mayor parte por fibroblastos y colágeno.

Características clínicas

La policitemia vera aparece de manera insidiosa, por lo general al final de la edad media del paciente. Los afectados muestran plétora y a menudo una discreta cianosis. La histamina liberada por los basófilos neoplásicos puede contribuir al prurito, así como al aumento de la incidencia de úlceras pépticas. Otras molestias pueden explicarse por la tendencia a que se produzcan trombosis y hemorragias, y por la hipertensión. Es frecuente que los pacientes presente cefalea, mareos, molestias digestivas, hematemesis y melenas. Debido al aumento del metabolismo celular, se encuentra gota sintomática en el 5-10% de los casos.

El diagnóstico se realiza generalmente en el laboratorio. Las cifras de eritrocitos oscilan entre 6 y 10 millones/μl y el hematocrito a menudo es del 60% o mayor. La cifra de granulocitos puede alcanzar las 50.000 células/μl y el recuento de plaquetas supera con frecuencia las 400.000/μl. Es frecuente que exista basofilia. Las plaquetas son funcionalmente anómalas en la mayoría de los casos, y a menudo se ven plaquetas gigantes y fragmentos de megacariocitos en sangre. Aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan complicaciones trombóticas, que afectan, por lo general, al encéfalo o al corazón. La trombosis de la vena hepática, que causa el *síndrome de Budd-Chiari* (v. capítulo 15), es una complicación poco común pero grave. Las hemorragias leves (p. ej., epistaxis y hemorragias de las encías) son frecuentes y pueden ser potencialmente mortales, y se presentan en el 5-10% de los pacientes. Cuando no se administra tratamiento, la muerte se produce por complicaciones vasculares en un plazo de meses; sin embargo, la mediana de la supervivencia aumenta a unos 10 años al reducir el recuento de eritrocitos casi hasta la normalidad con flebotomías repetidas.

Por desgracia, la supervivencia prolongada ha mostrado una tendencia de la policitemia vera a evolucionar hasta una «fase de agotamiento» que es similar a una mielofibrosis primaria. Después de una media de 10 años, el 15-20% de los pacientes sufren esa transformación. Como consecuencia de la fibrosis medular extensa, la hematopoyesis se desplaza hacia el bazo, que aumenta mucho de tamaño. Los inhibidores de JAK2 están aprobados para el tratamiento de la fase gastada de la policitemia vera y consiguen mejoría en la mayor parte de los pacientes. También puede darse la transformación a una «crisis blástica» idéntica a la LMA, pero con mucha menor frecuencia que en la LMC.

Mielofibrosis primaria

La característica de la mielofibrosis primaria es la aparición de una fibrosis medular obliterativa, que reduce la hematopoyesis en la médula ósea y provoca citopenias y una hematopoyesis extramedular extensa. A nivel histológico, el aspecto es idéntico al de la fase gastada que aparece en ocasiones en las fases evolucionadas de los trastornos mieloproliferativos. Este parecido se extiende a la patogenia de base.

La vía de transmisión de señales JAK-STAT parece ser la responsable en casi todos los casos. Así, se identifican mutaciones de JAK2 en un 50-60% de los casos y mutaciones activadoras de MPL, el receptor de trombopoyetina en un 1-5% más de casos. La mayoría de los demás casos presentan otras mutaciones, que parecen también estimular la transmisión de señales por JAK-STAT. No se comprende por qué las mutaciones de JAK2 se asocian a policitemia vera en algunos pacientes y mielofibrosis primaria en otros, pero se sospecha que pueden existir diferencias en la célula de origen y la base genética de estos dos procesos.

Se cree que la fibrosis medular característica se debe a una liberación inadecuada de factores fibrogénicos por los megacariocitos neoplásicos. Se han vinculado dos factores sintetizados por los megacariocitos: el *factor de crecimiento derivado de las plaquetas* y *TGF-β*. Como recordará, estos dos compuestos son mitógenos para los fibroblastos y, además, el TGF-β fomenta el depósito de colágeno y la angiogenia, procesos que aparecen en la mielofibrosis.

Conforme progresa la fibrosis medular, las células madre hematopoyéticas desplazadas empiezan a residir en nichos de los órganos hematopoyéticos secundarios, como el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos, y esto determina que aparezca hematopoyesis extramedular. Por motivos no bien comprendidos, se altera la producción de eritrocitos en los focos extramedulares y este factor, junto con la supresión concomitante de la función medular, se traduce en una anemia de moderada a grave.

MORFOLOGÍA

El frotis de sangre periférica es muy anómalo (fig. 12.29). Los eritrocitos a menudo muestran formas extrañas **(poiquilocitos, dacriocitos)** y es frecuente ver precursores eritroides nucleados junto con leucocitos inmaduros (mielocitos y metamielocitos), una combinación que se conoce como **leucoeritroblastosis.** Suelen encontrarse también plaquetas anormalmente grandes. La médula ósea es hipocelular en los casos avanzados y muestra una fibrosis difusa, mientras que en la fase inicial de la enfermedad puede ser hipercelular y mostrar solo áreas focales de fibrosis. Durante toda la evolución se identifican cúmulos de megacariocitos, que tienen núcleos hipercromáticos característicos con contornos «nebulosos». También es típica una **esplenomegalia importante** secundaria a una hematopoyesis extramedular extensa y que con frecuencia se acompaña de **infartos subcapsulares.** El bazo puede alcanzar los 4.000 g, unas 20 veces su peso normal. La **hepatomegalia** moderada, también debida a la hematopoyesis extramedular, es habitual. Por su parte, los ganglios linfáticos también están afectados por la hematopoyesis extramedular, pero no hasta un grado suficiente como para que causen un aumento de tamaño apreciable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

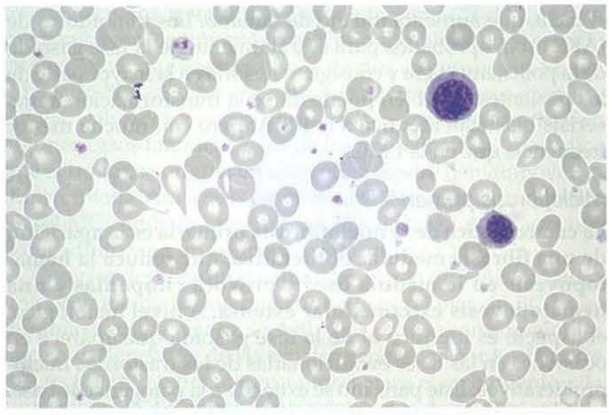


Figura 12.29 Mielofibrosis primaria: frotis de sangre periférica. Son evidentes dos precursores eritroides nucleados y varios dacriocitos. En otros campos se veían células mieloides inmaduras. Puede verse una imagen histológica idéntica en otras enfermedades que producen distorsión y fibrosis en la médula.

Características clínicas

La mielofibrosis primaria suele afectar a individuos mayores de 60 años que consultan por anemia progresiva y esplenomegalia. Son frecuentes los síntomas inespecíficos, como fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna. La hiperuricemia y la gota secundaria por la elevada velocidad de recambio celular son también frecuentes.

Los estudios analíticos muestran una anemia normocítica normocrómica de moderada a grave asociada a *leucoeritroblastosis*. El recuento de leucocitos suele ser normal o ligeramente reducido, pero puede estar elevado en las fases precoces de la enfermedad. El recuento de plaquetas suele ser normal o alto en el momento del diagnóstico, pero al progresar la enfermedad aparece una trombocitopenia. Estos hallazgos analíticos son inespecíficos y es necesaria la biopsia de médula ósea para el diagnóstico.

La mielofibrosis primaria se trata con mayor dificultad que la policitemia vera y la LMC. La mediana de supervivencia son 4-5 años. Los riesgos para la vida incluyen infecciones, trombosis y hemorragia por las alteraciones plaquetarias y la transformación a una LMA, situación que se produce en un 5-20% de los casos. Los inhibidores de JAK2 son eficaces porque disminuyen la esplenomegalia y los síntomas constitucionales, incluso en pacientes sin mutaciones de JAK2, posiblemente porque todos los subtipos moleculares tienen un aumento en la transmisión de señales por JAK/STAT. El trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser curativo en pacientes lo bastante jóvenes y aptos para resistirlo.

RESUMEN

NEOPLASIAS MIELOIDES

Los tumores mieloides se presentan, principalmente, en adultos y se pueden clasificar en tres grupos principales:

- **Leucemia mieloide aguda**
  - Tumores agresivos formados por blastos inmaduros de estirpe mieloide, que reemplazan la médula y suprimen la hematopoyesis normal.
  - Se asocian a varias mutaciones adquiridas que conducen a la expresión de factores de transcripción anómalos, que interfieren en la diferenciación mieloide.
- **Síndromes mielodisplásicos**
  - Tumores mieloides caracterizados por una hematopoyesis alterada e ineficaz.
  - Se manifiestan con una o más citopenias y entre el 10 y el 40% de los casos evolucionan a LMA.
- **Neoplasias mieloproliferativas**
  - Tumores mieloides, en los que la producción de elementos formes mieloides está aumentada en un primer momento, lo que provoca cifras elevadas en sangre y hematopoyesis extramedular.
  - Habitualmente se relacionan con mutaciones adquiridas que conducen a la activación constitutiva de las tirosina cinasas, que emulan las señales procedentes de los factores de crecimiento normales. Las cinasas patógenas más frecuentes son BCR-ABL (que se asocian a LMC) y la JAK2 mutada (asociada a policitemia vera y mielofibrosis primaria).
  - Todos ellos se pueden transformar en leucemia aguda y llegan a una fase de agotamiento de fibrosis medular asociada a anemia, trombocitopenia y esplenomegalia.

Neoplasias histiocíticas

Histiocitosis de células de Langerhans

El término *histiocitosis* es un «cajón de sastre» que engloba varios trastornos proliferativos de células dendríticas o macrófagos. Algunos, como los linfomas histiocíticos, muy infrecuentes, son neoplasias muy agresivas, mientras que otros, como la mayoría de las proliferaciones histiocíticas de los ganglios linfáticos, son completamente benignos y reactivos. Entre ambos extremos encontramos un grupo de tumores relativamente infrecuentes formados por células de Langerhans, las *histiocitosis de células de Langerhans*. Como se describe en el capítulo 5, las células de Langerhans son células dendríticas inmaduras que se encuentran en la epidermis. En muchos otros órganos hay células parecidas, que funcionan capturando antígenos y presentándolos a los linfocitos T.

La proliferación de las células de Langerhans adopta formas clínicas variadas, pero se cree que todas ellas giran en torno al mismo trastorno básico. Cuando prolifera, la célula de Langerhans expresa antígenos de clase II del CPH, CD1a y langerina. Esta última es una proteína transmembranosa que se almacena en los *gránulos de Birbeck*, unas estructuras pentalaminares citoplásmicas a modo de bastones que en las microfotografías electrónicas muestran una periodicidad característica y, en ocasiones, un extremo dilatado (aspecto en «raqueta de tenis»). Con el microscopio óptico, las células de Langerhans en proliferación no se parecen a sus homólogos dendríticos normales, ya que presentan un citoplasma abundante, a menudo vacuolado, y núcleos vesiculosos, por lo que se parecen más a los macrófagos tisulares (que los morfólogos llaman histiocitos) –de ahí el nombre de *histiocitosis de células de Langerhans*–.

Las histiocitosis de células de Langerhans se pueden agrupar en dos entidades clínico-patológicas relativamente diferenciadas principales.

- La *histiocitosis de células de Langerhans multisistémica (enfermedad de Letterer-Siwe)* se presenta, en general, en niños menores de 2 años, con lesiones cutáneas multifocales que, macroscópicamente, parecen erupciones cutáneas seborreicas, formadas por las células de Langerhans. La mayoría de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia, linfoadenopatías, lesiones pulmonares y (en fases posteriores de la evolución) lesiones osteolíticas destructivas. El extenso infiltrado medular a menudo provoca pancito-

booksmedicos.org

penia y predispone a la aparición de infecciones bacterianas de repetición. La enfermedad es rápidamente mortal sin tratamiento, aunque la supervivencia a los 5 años con quimioterapia intensiva es del 50%.

- La *histiocitosis de células de Langerhans unisistémica (granuloma eosinófilo)* puede ser unifocal o multifocal. Se caracteriza por la acumulación expansiva de células de Langerhans, por lo general, dentro de las cavidades medulares de los huesos o, con menor frecuencia, en la piel, los pulmones o el estómago. Las células de Langerhans están entremezcladas con cantidades variables de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos, que, habitualmente son prominentes. Se pueden afectar prácticamente todos los huesos, si bien la bóveda craneal, las costillas y el fémur son los que se afectan con mayor frecuencia. La *enfermedad unifocal* la mayoría de las veces afecta a un solo hueso. Puede ser asintomática o puede causar dolor, sensibilidad o fractura patológica. Se trata de un trastorno indolente que puede curarse espontáneamente o mediante la resección o irradiación locales. La *enfermedad unisistémica multifocal* suele afectar a niños y normalmente se manifiesta con múltiples masas óseas erosivas que, en ocasiones, se extienden hacia los tejidos blandos. En el 50% de los casos, la afectación del tallo hipofisario posterior del hipotálamo provoca diabetes insípida. La combinación de defectos en la bóveda craneal, diabetes insípida y exoftalmos se conoce como *tríada de Hand-Schüller-Christian*. La regresión es espontánea en muchos casos, mientras que otros son tratados satisfactoriamente con quimioterapia.

El descubrimiento de que las distintas formas clínicas a menudo se asocian a una mutación adquirida de la cinasa serina/treonina BRAF, que altera la hiperactividad de la cinasa, **nos da una pista de la patogenia de los tumores de las células de Langerhans.** Esta misma mutación se encuentra en varios tumores, como la tricoleucemia (descrita anteriormente), los nevos benignos, el melanoma, el carcinoma papilar de tiroides y algunos cánceres de colon (v. capítulo 6). BRAF es un componente de la vía de señalización RAS que dirige la proliferación y la supervivencia de las células, un efecto que contribuye al crecimiento de las células de Langerhans neoplásicas.

Trastornos hemorrágicos

El cuadro clínico de los trastornos hemorrágicos se caracteriza por hemorragias anómalas que aparecen espontáneamente o después de algún acontecimiento desencadenante (p. ej., traumatismo o cirugía). Como se comenta en el capítulo 4, la coagulación normal incluye la participación de la pared del vaso, las plaquetas y los factores de coagulación, de lo que se deduce que las anomalías que se presenten en cualquiera de esos componentes pueden provocar una hemorragia de trascendencia clínica. A continuación, se revisan las pruebas de laboratorio que se utilizan para evaluar a los pacientes en los que se sospecha un trastorno hemorrágico, junto con los principios implicados. Asimismo, se comentarán algunos trastornos de la coagulación. Terminamos con un análisis sobre algunas complicaciones con importancia clínica de la transfusión de hemoderivados.

Las pruebas más importantes cuando se sospecha una coagulopatía son las siguientes:

- *Tiempo de protrombina* (TP). Esta prueba evalúa las vías extrínseca y común de la coagulación. Mide el tiempo (en segundos) que se necesita para que el plasma coagule después de añadir tromboplastina tisular (p. ej., extracto de cerebro) e iones Ca^{2+}. Un TP prolongado puede ser consecuencia de una deficiencia de factor V, VII o X, de protrombina o de fibrinógeno, o a la presencia de un inhibidor adquirido (normalmente, un anticuerpo) que interfiere en la vía extrínseca.
- *Tiempo de tromboplastina parcial* (TTP). Esta prueba evalúa las vías de coagulación intrínseca y común. Mide el tiempo (en segundos) necesario para que el plasma coagule después de añadir caolín, cefalina y Ca^{2+}. El caolín activa el factor XII dependiente del contacto y la cefalina sustituye los fosfolípidos plaquetarios. La prolongación del TTP puede deberse a la deficiencia de factor V, VIII, IX, X, XI o XII, protrombina o fibrinógeno, o a la presencia de un inhibidor adquirido que interfiera en la vía intrínseca.
- *Recuento de plaquetas.* Se obtiene en sangre anticoagulada utilizando un contador electrónico de partículas. El intervalo de referencia varía de 150.000 a 450.000/μl y los recuentos que queden fuera del mismo deben ser confirmados mediante la inspección visual de un frotis de sangre periférica.
- *Pruebas de función plaquetaria.* En la actualidad no se dispone de una prueba que, por sí sola, proporcione una evaluación adecuada de las funciones complejas de las plaquetas. Las pruebas de agregación que miden la respuesta de las plaquetas a ciertos agonistas, así como las pruebas cualitativas y cuantitativas que valoran el factor de von Willebrand (vWF) (que, como se recordará, es necesario para la adhesión de las plaquetas al colágeno subvascular) son de uso habitual en la práctica clínica. Una prueba antigua, el tiempo de hemorragia, tiene cierto valor, pero lleva tiempo hacerla y es difícil de estandarizar, por lo que solo se realiza en contadas ocasiones. Los nuevos métodos instrumentales que proporcionan mediciones cuantitativas de la función plaquetaria están siendo evaluados, pero aún no están disponibles para su uso rutinario en la consulta.

Además, existen otras pruebas más especializadas que miden las concentraciones de algunos factores de coagulación y los productos de degradación de la fibrina, o que evalúan la presencia de anticoagulantes circulantes.

Los trastornos hemorrágicos pueden deberse a anomalías de vasos, plaquetas o factores de coagulación, solos o en combinación. La hemorragia secundaria a la *fragilidad vascular* se presenta en caso de deficiencia de vitamina C (escorbuto) (v. capítulo 8), amiloidosis sistémica (v. capítulo 5), uso crónico de glucocorticoides, afecciones hereditarias infrecuentes que afectan al tejido conjuntivo, y un gran número de vasculitis infecciosas y por hipersensibilidad. Algunas de esas afecciones se comentan en otros capítulos y otras quedan fuera del ámbito de esta obra. La hemorragia que aparece como consecuencia únicamente de la fragilidad vascular se caracteriza por la aparición «espontánea» de petequias y equimosis en piel y mucosas (probablemente como consecuencia de un traumatismo leve). En la mayoría de los casos, las pruebas de coagulación son normales.

Las hemorragias también pueden desencadenarse por afecciones sistémicas que inflaman o dañan las células

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

endoteliales. Si son suficientemente graves, tales agresiones convierten el recubrimiento vascular en una superficie protrombótica que activa la coagulación por todo el sistema circulatorio, una situación que se conoce como *coagulación intravascular diseminada* (CID) (se comenta en el apartado siguiente). Paradójicamente, en la CID, las plaquetas y los factores de coagulación se consumen más rápidamente de lo que se pueden reemplazar, lo que provoca unas deficiencias que pueden provocar hemorragias graves (una situación que se conoce como *coagulopatía de consumo*).

La deficiencia de plaquetas (trombocitopenia) también es una causa importante de hemorragia. Se produce en varias situaciones clínicas que se comentarán más adelante. Otros trastornos hemorrágicos se deben a defectos cualitativos en la función plaquetaria, que pueden ser adquiridos, como en la uremia y algunos trastornos mieloproliferativos y después de tomar ácido acetilsalicílico, o hereditarios, como en la enfermedad de von Willebrand y otros trastornos congénitos infrecuentes. Los signos clínicos de la función inadecuada de las plaquetas comprenden hematomas fáciles, epistaxis, hemorragias excesivas ante traumatismos leves y menorragia.

En los trastornos hemorrágicos asociados a los defectos de uno o más factores de coagulación, el TP, el TTP o ambos están prolongados. A diferencia de los defectos de las plaquetas, en general no hay petequias o hemorragias en mucosas. Por el contrario, las hemorragias tienden a producirse en la zona del cuerpo que sufre un traumatismo, como las articulaciones de las extremidades inferiores. La hemorragia puede ser masiva después de cirugía, procedimientos dentales o un traumatismo grave. A esta categoría pertenecen las hemofilias, un grupo importante de trastornos hereditarios de la coagulación.

No es raro que las hemorragias se presenten como consecuencia de una combinación de defectos. Así sucede en la CID, en la cual la trombocitopenia y la deficiencia de factores de coagulación contribuyen a la hemorragia, y en la enfermedad de von Willebrand, un trastorno hereditario bastante frecuente en el que tanto la función plaquetaria como (en menor grado) la función de los factores de coagulación son anómalos.

Teniendo en cuenta estos principios generales, pasamos a describir trastornos hemorrágicos específicos.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La CID se produce como complicación de una amplia variedad trastornos, se debe a la activación sistémica de la coagulación y desemboca en la formación de trombos en toda la microcirculación. En consecuencia, se consumen plaquetas y factores de coagulación, y, secundariamente, se activa la fibrinólisis. Por tanto, la CID puede dar lugar a hipoxia tisular y microinfartos causados por miles de microtrombos, pero también a un trastorno hemorrágico relacionado con la activación patológica de la fibrinólisis y la depleción de los elementos necesarios para la hemostasia (por lo que recibe el nombre de *coagulopatía de consumo*). Probablemente esta entidad cause hemorragias con mayor frecuencia que todos los trastornos congénitos de la coagulación juntos.

Patogenia

Antes de comentar los trastornos específicos asociados a la CID, primero se deben describir someramente los mecanismos patógenos por los cuales se produce la coagulación intravascular. En este momento, puede ser útil recordar algunos comentarios previos sobre la coagulación sanguínea normal (v. capítulo 4). Basta con recordar que la coagulación se puede iniciar por la vía extrínseca, que se desencadena por la liberación de factor tisular (tromboplastina tisular), o la vía intrínseca, que implica la activación del factor XII por el contacto con la superficie, el colágeno u otras sustancias de carga negativa. Ambas vías provocan la generación de trombina. Normalmente la coagulación está limitada por la rápida desaparición de los factores de coagulación activados por los macrófagos y el hígado, por la presencia de anticoagulantes endógenos (p. ej., proteína C) y por la activación concomitante de la fibrinólisis.

Por lo general, la CID se desencadena por: 1) la liberación de factor tisular o sustancias tromboplásicas en la circulación, o 2) un daño generalizado de las células endoteliales (fig. 12.30). Las sustancias tromboplásicas se pueden liberar hacia la circulación desde varias fuentes –por ejemplo, la placenta en caso de complicaciones obstétricas o algunos tipos de células cancerosas, en particular las de la leucemia promielocítica aguda y los adenocarcinomas–. Las células cancerosas también pueden provocar coagulación por otras vías, por ejemplo por la liberación de enzimas proteolíticas y mediante la expresión de factor tisular. En la septicemia por gramnegativos y grampositivos (causas importantes de CID), las endotoxinas o exotoxinas estimulan la liberación de factor tisular de los monocitos. Los monocitos activados también liberan IL-1 y factor de necrosis tumoral, dos sustancias que estimulan la expresión de factor tisular en las células endoteliales y disminuyen simultáneamente la de la trombomodulina. Esta última, como se ha comentado, activa la proteína C, un anticoagulante (v. capítulo 4). El resultado neto de esas alteraciones es el aumento de la generación de trombina y el bloqueo de vías inhibidoras que limitan la coagulación.

Una lesión grave de las células endoteliales puede iniciar una CID al causar la liberación del factor tisular y exponer el colágeno y el vWF desde el subendotelio. No obstante, incluso las formas sutiles de daño endotelial pueden liberar la actividad procoagulante al estimular la expresión de factor tisular en la superficie de las células endoteliales. La lesión endotelial generalizada puede producirse por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo (p. ej., en el lupus eritematoso sistémico), por temperaturas extremas (p. ej., después de un golpe de calor o quemaduras) o por infecciones (p. ej., debido a meningococos o rickettsias). Como se ha comentado en el capítulo 4, la lesión endotelial es una importante consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) activado por la sepsis y otras agresiones sistémicas, y no resulta sorprendente que la CID sea una complicación frecuente del SRIS.

En la tabla 12.12 se mencionan los trastornos asociados a la CID. De entre ellos, *la CID se asocia más a menudo con septicemia, complicaciones obstétricas, procesos malignos y traumatismos graves (especialmente, craneoencefálico).* Los acontecimientos que inician el cuadro en esas situaciones son variados y, a menudo, están interrelacionados. Por ejemplo, en las afecciones obstétricas, el factor tisular derivado de la placenta, un feto muerto retenido o el líquido amniótico entra a la circulación. No obstante, el shock, la hipoxia y la acidosis a menudo coexisten y pueden provocar una lesión endotelial generalizada. El traumatismo craneoencefálico libera grasa y fosfolípidos que actúan como factores de contacto y, por tanto, activan la vía intrínseca de la cascada de la coagulación.

Sea cual sea el mecanismo patógeno, la CID tiene dos consecuencias. En primer lugar, se produce un depósito generalizado de fibrina dentro de la microcirculación. La obstrucción asociada provoca isquemia en los órganos más afectados o más vulnerables y hemólisis cuando los eritrocitos sufren traumatismos al atravesar los vasos estenosados por los trombos de fibrina *(anemia hemolítica microangiopática).*

booksmedicos.org

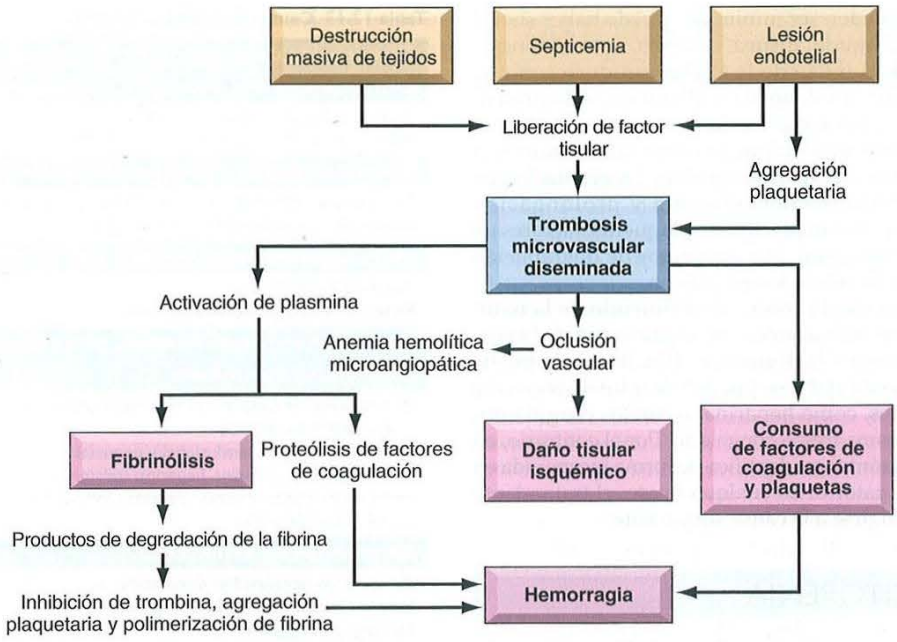


Figura 12.30 Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

En segundo lugar, por el agotamiento de las plaquetas y factores de la coagulación y la liberación secundaria de activadores del plasminógeno, se encuentra además tendencia al sangrado. La plasmina escinde no solo la fibrina (fibrinólisis) sino también los factores V y VIII, con lo que su concentración disminuye aún más. Además, la fibrinólisis da lugar a productos de degradación de la fibrina que inhiben la agregación plaquetaria, tienen actividad antitrombina y alteran la polimerización de la fibrina, factores todos ellos que contribuyen a la insuficiencia hemostática (v. fig. 12.30).

Tabla 12.12 Trastornos mayores asociados a coagulación intravascular diseminada

Complicaciones obstétricas
Desprendimiento de placenta
Feto muerto retenido
Aborto séptico
Embolia de líquido amniótico
Toxemia
Infecciones
Septicemia (gramnegativos y grampositivos)
Meningococemia
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Histoplasmosis
Aspergilosis
Paludismo
Neoplasias
Carcinomas de páncreas, próstata, pulmón y estómago
Leucemia promielocítica aguda
Lesión tisular masiva
Traumatismo
Quemaduras
Cirugía extensa
Otros
Hemólisis intravascular aguda, picadura de serpiente, hemangioma gigante, shock, golpe de calor, vasculitis, aneurisma aórtico, enfermedad hepática

MORFOLOGÍA

Los **microtrombos** de la CID se encuentran más a menudo en las arteriolas y en los capilares de los riñones, suprarrenales, del cerebro y del corazón, pero pueden afectar a cualquier órgano. Los glomérulos contienen pequeños trombos de fibrina que pueden asociarse solo a una tumefacción reactiva sutil de las células endoteliales o a grados variables de glomerulitis focal. Las oclusiones microvasculares dan lugar a pequeños infartos de la corteza renal. En casos graves, la isquemia puede destruir toda la corteza y causan necrosis cortical renal bilateral. La afectación de las glándulas suprarrenales puede producir el **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (v. capítulo 20). También es frecuente encontrar microinfartos en el cerebro, a menudo rodeados por focos microscópicos o macroscópicos de hemorragia. Pueden aparecer signos neurológicos extraños. En el corazón, y a menudo también en la hipófisis anterior, se ven cambios similares. La CID puede contribuir al desarrollo de la **necrosis hipofisaria posparto de Sheehan** (v. capítulo 19). La tendencia hemorrágica asociada a la CID se manifiesta no solo por hemorragias más graves de las esperadas cerca de los focos de infarto, sino también por petequias y equimosis difusas en la piel, en las serosas de cavidades corporales, en el epicardio, en el endocardio, en los pulmones y en la mucosa del aparato urinario.

Características clínicas

Como se puede imaginar, el abanico de las posibles manifestaciones clínicas es enorme, en función del equilibrio entre la coagulación y las tendencias hemorrágicas. En general, la CID aguda (p. ej., la que se asocia a complicaciones obstétricas) está dominada por la hemorragia, mientras que la CID crónica (p. ej., como sucede en los pacientes con cáncer) tiende a manifestarse con signos y síntomas relacionados con la trombosis. Las anomalías de la coagulación se limitan, por lo general, a la microcirculación, pero en ocasiones también afectan a los grandes vasos. Las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

manifestaciones pueden ser mínimas o puede haber shock, insuficiencia renal aguda, disnea, cianosis, convulsiones y coma. A menudo, el inicio de la CID se produce con una hemorragia posparto prolongada y abundante o la presencia de petequias y equimosis en la piel. Estas pueden ser las únicas manifestaciones o puede haber una hemorragia grave en el intestino o el aparato urinario. La evaluación de laboratorio muestra trombocitopenia y prolongación del TP y del TTP (por la depleción de plaquetas, factores de coagulación y fibrinógeno). Los productos de degradación de la fibrina están aumentados en plasma.

El pronóstico es muy variado, dependiendo de la naturaleza del trastorno subyacente y de la gravedad de la coagulación intravascular y la fibrinólisis. La CID aguda puede ser potencialmente mortal y se puede tratar intensivamente con anticoagulantes, como heparina, o con los coagulantes que contiene el plasma fresco congelado. Por el contrario, en ocasiones, la CID crónica se identifica de forma inesperada en un análisis de laboratorio. En cualquier caso, el tratamiento definitivo debe dirigirse a la causa subyacente.

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia aislada se asocia a tendencia hemorrágica y *pruebas de coagulación normales*. Una cifra menor de 150.000 plaquetas/µl se considera trombocitopenia, aunque el riesgo de hemorragias postraumáticas aumenta solo cuando la cifra de plaquetas desciende hasta 20.000 o 50.000 plaquetas/µl y el riesgo de hemorragias espontáneas es poco probable hasta que la cifra cae por debajo de 5.000 plaquetas/µl. La mayoría de las hemorragias se producen en vasos sanguíneos superficiales pequeños y dan lugar a *petequias* o *equimosis* grandes en la piel, en las mucosas del tubo digestivo y del aparato urinario, y en otras localizaciones. Las hemorragias más extensas en el sistema nervioso central representan un grave riesgo en las personas con descensos muy importantes de la cifra de plaquetas.

Las principales causas de trombocitopenia se resumen en la tabla 12.13. La trombocitopenia de trascendencia clínica se limita a los trastornos con descenso de la producción de plaquetas o aumento de la destrucción de las mismas. Cuando la causa es el aumento de la destrucción de plaquetas, la médula ósea muestra, por lo general, un incremento compensador del número de megacariocitos. También es interesante destacar que la trombocitopenia es una de las manifestaciones hematológicas más frecuentes del sida. Puede presentarse al inicio de la evolución de la infección por el VIH, con un mecanismo multifactorial, que incluye la destrucción de plaquetas mediada por inmunocomplejos, autoanticuerpos antiplaquetarios y supresión del desarrollo y supervivencia de los megacariocitos mediada por el VIH.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) incluye dos subtipos clínicos. La *PTI crónica* es un trastorno relativamente frecuente que tiende a afectar a mujeres entre 20 y 40 años. La *PTI aguda* es una forma autolimitada que se ve principalmente en niños después de infecciones víricas.

En el 80% de los casos de PTI crónica se pueden detectar anticuerpos dirigidos contra los complejos de glucoproteínas IIb/IIIa o Ib/IX en la membrana plaquetaria. El bazo es un punto importante de producción de anticuerpos antiplaquetarios y el principal punto de destrucción de las plaquetas revestidas de IgG. Aunque la esplenomegalia no es una característica de la PTI crónica no complicada, la importancia que tiene el bazo en la destrucción prematura de las plaquetas queda demostrada por los beneficios de la esplenectomía, que normaliza la cifra de plaquetas e induce una remisión completa en más de dos tercios de los pacientes. La médula ósea suele contener un mayor número de megacariocitos, un hallazgo frecuente en todas las formas de trombocitopenia causadas por el aumento de la destrucción de las plaquetas.

El inicio de la PTI crónica es insidioso. Los hallazgos más frecuentes son petequias, hematomas fáciles, epistaxis, encías hemorrágicas y hemorragias después de un traumatismo leve. Afortunadamente, las hemorragias intracerebrales o subaracnoideas más graves son poco comunes. El diagnóstico se basa en las características clínicas, la presencia de trombocitopenia, la exploración de la médula y la exclusión de una PTI secundaria. No disponemos de pruebas clínicas fiables para detectar anticuerpos antiplaquetarios. El tratamiento suele implicar el uso de inmunodepresores y, en algunos casos, la esplenectomía.

Tabla 12.13 Causas de trombocitopenia

Disminución de la producción de plaquetas
Disfunción generalizada de la médula ósea
Anemia aplásica: congénita y adquirida
Infiltración medular: leucemia, cáncer diseminado
Deterioro selectivo de la producción de plaquetas
Inducida por sustancias: alcohol, tiacidas, fármacos citotóxicos
Infecciones: sarampión, infección por el VIH
Megacariocitopoyesis ineficaz
Anemia megaloblástica
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Reducción de la supervivencia de las plaquetas
Destrucción inmunitaria
Autoinmunitaria: púrpura trombocitopénica inmunitaria, lupus eritematoso sistémico
Aloinmunitaria: postransfusional y neonatal
Medicamentosa: quinidina, heparina, sulfamidas
Infecciones: mononucleosis infecciosa, infección por el VIH, infección por citomegalovirus
Destrucción no inmunitaria
Coagulación intravascular diseminada
Púrpura trombótica trombocitopénica
Hemangiomas gigantes
Anemias hemolíticas microangiopáticas
Secuestro
Hiperesplenismo
Por dilución
Transfusiones repetidas (p. ej., por pérdida masiva de sangre)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Trombocitopenia inducida por heparina

Este tipo especial de trombocitopenia medicamentosa (descrita con más detalle en el capítulo 4) merece un breve comentario por su importancia clínica. El 3-5% de los pacientes desarrollan una trombocitopenia moderada o grave después de 1-2 semanas de tratamiento con heparina no fraccionada. El trastorno se debe a la aparición de anticuerpos IgG que se unen al factor plaquetario 4 en las membranas de la plaqueta en un proceso dependiente de heparina. La activación resultante de las plaquetas induce su agregación, con lo que se exacerba la afección que se pretendía tratar con la heparina: la trombosis.

booksmedicos.org

Se producen trombosis tanto venosas como arteriales, incluso en caso de una trombocitopenia intensa, y la morbilidad puede ser importante (p. ej., pérdida de extremidades) e incluso mortal. La retirada del tratamiento con heparina rompe el ciclo de activación y consumo de plaquetas. El riesgo de esta complicación se reduce (pero no se previene por completo) si se usan heparinas de bajo peso molecular.

Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico

El término *microangiopatías trombóticas* comprende un espectro de síndromes clínicos entre los que se encuentran la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU). Tal como se definió en sus orígenes, la PTT se asocia a la péntada de fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, defectos neurológicos temporales e insuficiencia renal. El SHU también se asocia a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, pero se distingue de la PTT por la ausencia de síntomas neurológicos, el predominio de la insuficiencia renal aguda y su aparición frecuente en niños (v. capítulo 14). La experiencia clínica ha difuminado esas distinciones, ya que muchos adultos con PTT carecen de uno o más de los cinco criterios y algunos pacientes con SHU tienen fiebre y disfunción neurológica. Fundamental para ambas afecciones es la formación diseminada de trombos ricos en plaquetas en la microcirculación. El consumo de plaquetas provoca trombocitopenia, y la estenosis de los vasos sanguíneos por los trombos ricos en plaquetas da lugar a anemia hemolítica microangiopática. Todas las microangiopatías trombóticas producen lesiones renales de gravedad variable, cuya patogenia se analiza en detalle en el capítulo 14.

Es importante señalar que, aunque la CID y las microangiopatías trombóticas comparten características como la oclusión microvascular y la anemia hemolítica microangiopática, son entidades de mecanismos patógenos diferentes. Es más, a diferencia de lo que sucede en la CID, la activación de la cascada de la coagulación no tiene una gran importancia en la PTT y en el SHU; por eso, en general, los resultados de las pruebas de coagulación (p. ej., el TP y el TTP) en el laboratorio son normales.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Los trastornos de la coagulación son consecuencia de deficiencias tanto congénitas como adquiridas de factores de coagulación. Las deficiencias adquiridas son más frecuentes y a menudo afectan a varios factores simultáneamente. Como se comenta en el capítulo 8, la vitamina K es necesaria para la síntesis de protrombina y de los factores de coagulación VII, IX y X, y su deficiencia causa un grave defecto de la coagulación. El hígado sintetiza varios factores de coagulación, pero también elimina de la circulación muchos otros que están activados. Por tanto, las enfermedades parenquimatosas hepáticas son causas frecuentes de las diátesis hemorrágicas complejas. Como ya hemos comentado, la CID también puede provocar deficiencias de varios factores simultáneamente. Pocas veces, los autoanticuerpos pueden causar deficiencias adquiridas limitadas a un solo factor.

También se han identificado deficiencias hereditarias de muchos de los factores de coagulación. Las hemofilias A (una deficiencia de factor VIII) y B (enfermedad de Christmas, una deficiencia de factor IX) son rasgos ligados al cromosoma X, mientras que otras deficiencias son trastornos autosómicos recesivos. De las deficiencias hereditarias, solo la enfermedad de von Willebrand, y las hemofilias A y B son suficientemente frecuentes como para que una descripción más extensa de las mismas esté justificada.

Deficiencias del complejo factor VIII-factor de von Willebrand

La hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand se deben a defectos cualitativos o cuantitativos que afectan al complejo factor VIII-vWF. Como base para el siguiente comentario sobre esos trastornos, es útil revisar la estructura y la función de esas dos proteínas (fig. 12.31).

Como se acaba de describir, el factor VIII es un cofactor esencial para el factor IX, que activa el factor X en la vía de coagulación intrínseca. El factor VIII circulante se une de forma no covalente al vWF, que existe en forma de multímeros grandes de hasta 20 MDa de peso. Las células endoteliales son la principal fuente del vWF plasmático, mientras que la

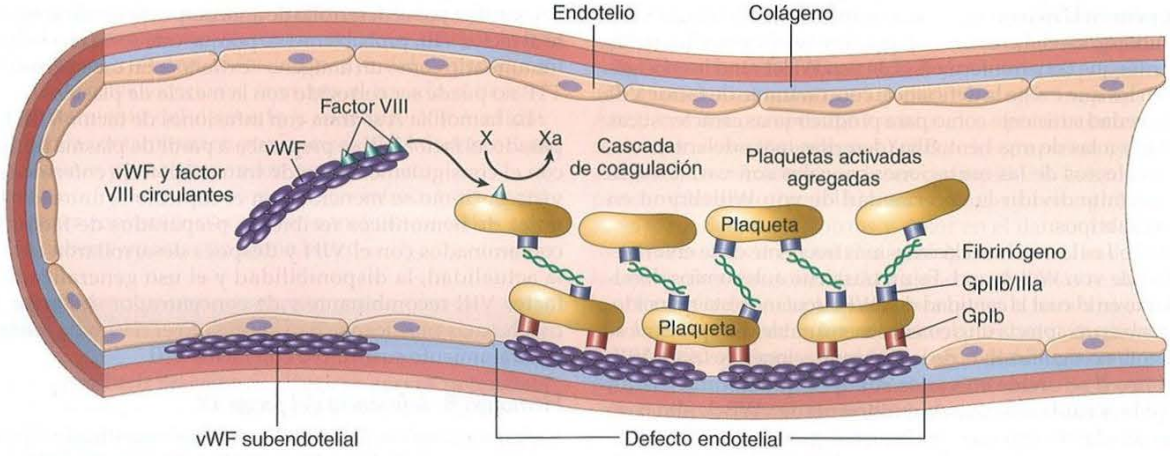


Figura 12.31 Estructura y función del complejo factor VIII-factor de von Willebrand (vWF). El factor VIII y el vWF circulan como un complejo. El vWF también se detecta en la matriz subendotelial de los vasos sanguíneos normales. El factor VIII participa en la cascada de la coagulación al activar el factor X a través del factor IX *(no se muestra)*. El vWF provoca la adhesión de las plaquetas en el colágeno subendotelial, principalmente a través del receptor plaquetario glucoproteína Ib (GpIb).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mayor parte del factor VIII se sintetiza en el hígado. El vWF se encuentra en el plasma (en asociación con el factor VIII), en gránulos plaquetarios, en vesículas citoplásmicas dentro de las células endoteliales, denominadas cuerpos de Weibel-Palade, y en el subendotelio, donde se une al colágeno.

Cuando las células endoteliales se desprenden como consecuencia de un traumatismo o una lesión, el vWF subendotelial queda expuesto y se une a las plaquetas, principalmente a través de la glucoproteína Ib y, en menor grado, mediante la glucoproteína IIb/IIIa (v. fig. 12.31). La función más importante del vWF es facilitar la adhesión de las plaquetas al vaso sanguíneo dañado, un acontecimiento precoz crucial en la formación de un tapón hemostático. La adhesión inadecuada de la plaqueta parece ser la causa de la tendencia hemorrágica en la enfermedad de von Willebrand. Además de su función en la adhesión de las plaquetas, el vWF también estabiliza el factor VIII, por lo que su deficiencia conduce a una deficiencia secundaria de factor VIII.

Las distintas formas de la enfermedad de von Willebrand se diagnostican midiendo la cantidad, el tamaño y la función del vWF. Esta última se evalúa usando una *prueba de aglutinación de plaquetas con ristocetina*. La ristocetina «activa» de alguna manera la unión bivalente del vWF y la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria, creando «puentes» interplaquetarios que provocan la aglomeración (aglutinación) de las plaquetas, un resultado que se puede medir con facilidad. Por tanto, la aglutinación de las plaquetas dependiente de ristocetina sirve como un bioensayo útil para medir el vWF.

Con esta base, podemos pasar, a continuación, a describir las enfermedades que se presentan como consecuencia de las deficiencias del complejo factor VIII-vWF.

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand se transmite como un trastorno autosómico dominante. Por lo general, se presenta como una hemorragia espontánea desde las mucosas, una hemorragia excesiva en una herida y menorragia. No siempre se reconoce, ya que el diagnóstico requiere pruebas sofisticadas y las manifestaciones clínicas a menudo son más bien leves. En realidad, esta enfermedad es sorprendentemente prevalente, en particular en personas de ascendencia europea. **Se calcula que aproximadamente el 1% de las personas de EE. UU. sufren una enfermedad de von Willebrand, lo que la convierte en el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente.**

Las personas con enfermedad de von Willebrand tienen defectos complejos de la función plaquetaria y de la coagulación, pero en la mayoría de los casos solo el defecto plaquetario produce signos clínicos. Las excepciones son infrecuentes en los pacientes que tienen enfermedad de von Willebrand homocigótica, en los que existe la deficiencia concomitante de factor VIII de gravedad suficiente como para producir unas características similares a las de una hemofilia (descritas más adelante).

Los efectos de las mutaciones causales son variables, lo que permite dividir la enfermedad de von Willebrand en varios subtipos:

- El *tipo I* es la variante clásica y más frecuente de la enfermedad de von Willebrand. Es un trastorno autosómico dominante en el cual la cantidad de vWF circulante está reducido. También se aprecia un descenso mensurable, aunque clínicamente no significativo, de las concentraciones de factor VIII.
- El *tipo II* se divide en varios subtipos que se caracterizan por la pérdida selectiva de multímeros de vWF de alto peso molecular. Como esos multímeros grandes son la forma más activa, existe una deficiencia funcional de vWF. En el tipo IIA no se sintetizan multímeros de alto peso molecular, lo que provoca una deficiencia verdadera. En el tipo IIB se sintetizan multímeros de alto peso molecular anómalos e «hiperfuncionales» que son eliminados con rapidez de la circulación. Esos multímeros de alto peso molecular causan agregación plaquetaria espontánea (una situación que recuerda a los agregados de multímeros de muy alto peso molecular que se ven en la PTT). De hecho, algunas personas con enfermedad de von Willebrand de tipo IIB tienen una trombocitopenia crónica leve, que, según se supone, es secundaria al consumo de plaquetas.

Hemofilia A: deficiencia del factor VIII

La hemofilia A es la causa hereditaria más frecuente de hemorragias graves. Se trata de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se debe al descenso de actividad del factor VIII. Afecta principalmente a los hombres. Con mucha menor frecuencia se ven hemorragias excesivas en mujeres heterocigóticas, quizá debido a la inactivación preferente del cromosoma X portador del gen normal del factor VIII (lionización desfavorable). Aproximadamente el 30% de los casos se deben a mutaciones nuevas, y en el resto se encuentran antecedentes familiares positivos. La hemofilia A grave se observa en personas con deficiencias importantes de factor VIII (niveles de actividad < 1% de la normalidad). Las deficiencias más leves solo se hacen aparentes cuando se produce un traumatismo o estrés hemostático de otro tipo. Los grados variables de deficiencia del factor VIII se explican por la existencia de muchas mutaciones causantes diferentes, como deleciones, inversiones y mutaciones en la unión de corte y empalme. En el 10% de los pacientes, la concentración del factor VIII es normal en el inmunoanálisis, pero la actividad coagulante es baja, debido a una mutación en el factor VIII que provoca la pérdida de función.

En los casos sintomáticos se aprecia la tendencia a que aparezcan hematomas fáciles y hemorragia masiva después de un traumatismo o una intervención quirúrgica. Además, es frecuente encontrar hemorragias «espontáneas» en tejidos que normalmente están sujetos a estrés mecánico, en particular en las articulaciones, donde las hemorragias repetidas *(hemartros)* provocan deformidades progresivas que pueden dejar lisiado al paciente. La ausencia de petequias es un rasgo característico. Los métodos específicos de determinación del factor VIII se usan para confirmar el diagnóstico de hemofilia A. Normalmente, los pacientes con hemofilia A tienen un TTP prolongado que se corrige mezclando el plasma del paciente con plasma normal. A continuación, se aplican métodos del factor específico para confirmar la deficiencia de factor VIII. Aproximadamente en el 15% de los casos de hemofilia A grave, el tratamiento sustitutivo se complica por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII, probablemente porque este se ve en el sistema inmunitario como un antígeno «extraño». En esas personas, el TTP no puede ser corregido con la mezcla de plasmas.

La hemofilia A se trata con infusiones de factor VIII. En el pasado, el factor VIII se preparaba a partir de plasma humano, con el consiguiente riesgo de transmisión de enfermedades víricas. Como se menciona en el capítulo 5, antes de 1985 miles de hemofílicos recibieron preparados de factor VIII contaminados con el VIH y después desarrollaron sida. En la actualidad, la disponibilidad y el uso generalizado del factor VIII recombinante y de concentrados de factor VIII mucho más purificados han eliminado el riesgo de infección del tratamiento sustitutivo con factor VIII.

Hemofilia B: deficiencia del factor IX

La deficiencia grave del factor IX es un trastorno ligado al cromosoma X que es indistinguible en la clínica de la hemofilia A, pero mucho menos frecuente. El TTP está prolongado. El diagnóstico se establece utilizando métodos específicos de determinación del factor IX. Se trata mediante la infusión de factor IX recombinante.

booksmedicos.org

RESUMEN

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

Coagulación intravascular diseminada

- Síndrome en el que la activación sistémica de la coagulación provoca el consumo de factores de coagulación y plaquetas.
- Puede estar dominada por un cuadro hemorrágico, de oclusión vascular e hipoxemia tisular, o ambos.
- Desencadenantes habituales: septicemia, traumatismo mayor, algunos cánceres, complicaciones obstétricas.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

- Causada por autoanticuerpos frente a los antígenos plaquetarios.
- Puede desencadenarse por fármacos, infecciones o linfomas, o puede ser idiopática.

Púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico

- Ambos se manifiestan con trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal. La fiebre y la afectación del sistema nervioso central son más habituales en la PTT.
- *PTT:* se debe a deficiencias, o bien adquiridas, o bien hereditarias, de ADAMTS13, una metaloproteinasa plasmática que escinde los multímeros de muy alto peso molecular del vWF. La deficiencia de ADAMTS13 da lugar a multímeros de vWF anormalmente grandes que activan las plaquetas.
- *Síndrome hemolítico urémico:* causado por deficiencias de proteínas reguladoras del complemento o agentes que dañan las células endoteliales, como la toxina tipo Shiga elaborada por la cepa O157:H7 de *E. coli*. La lesión endotelial inicia la activación plaquetaria, con agregación de las plaquetas y trombosis microvascular.

Enfermedad de von Willebrand

- Trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el vWF, una proteína de gran tamaño que favorece la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial.
- Típicamente, causa un trastorno hemorrágico leve o moderado que se parece al que se asocia a trombocitopenia.

Hemofilia

- *Hemofilia A:* trastorno ligado al cromosoma X que se debe a la presencia de mutaciones en el factor VIII. Los hombres afectados normalmente presentan una hemorragia grave en los tejidos blandos y en las articulaciones, y PTT.
- *Hemofilia B:* trastorno ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el factor IX de la coagulación. Clínicamente, es idéntica a la hemofilia A.

Complicaciones de las transfusiones

Los hemoderivados reciben de forma merecida el nombre «regalo de vida» porque permiten a los pacientes sobrevivir a lesiones traumáticas y procedimientos como el trasplante de células madre hematopoyéticas o intervenciones quirúrgicas complejas, que podrían ser mortales. En los hospitales norteamericanos se administran más de 5 millones de transfusiones de eritrocitos al año. Gracias al mejor cribado de los donantes, los hemoderivados (concentrados de eritrocitos, plaquetas y plasma fresco congelado) resultan más seguros que nunca.

Sin embargo, se siguen produciendo complicaciones, la mayor parte de las cuales son menores y transitorias. La más frecuente se llama *reacción febril no hemolítica*, que cursa con fiebre y escalofríos, asociada a veces a una ligera disnea y que se desarrolla a las 6 h de la transfusión de plaquetas o eritrocitos. Se cree que estas reacciones se deben a mediadores inflamatorios derivados de los leucocitos del donante. La frecuencia de estas reacciones aumenta al hacerlo el tiempo de almacenamiento del derivado y se reduce con medidas que limitan la contaminación por leucocitos del donante. Los síntomas duran poco y responden a antipiréticos.

Otras reacciones transfusionales son infrecuentes, pero pueden tener consecuencias graves e incluso mortales, por lo que se deben comentar de forma breve.

REACCIONES ALÉRGICAS

Se pueden producir reacciones alérgicas graves potencialmente mortales cuando se administran hemoderivados que contienen algunos antígenos a receptores sensibilizados con anterioridad. Estas reacciones son más probables en pacientes con una deficiencia de IgA, con una frecuencia de 1 por cada 300-500 personas. La reacción se activa por los anticuerpos IgG que reconocen IgA en el hemoderivado infundido. Por suerte, la mayor parte de los pacientes con deficiencia de IgA no desarrollan estos anticuerpos y estas reacciones graves son infrecuentes, con una incidencia de 1 por cada 20.000-50.000 transfusiones. Las *reacciones alérgicas urticariales* pueden desencadenarse por la presencia de un alérgeno en el hemoderivado donado, que es reconocido por los anticuerpos IgE del receptor. Estas reacciones son más frecuentes y aparecen en un 1-3% de todas las transfusiones, aunque en general son leves.

REACCIONES HEMOLÍTICAS

Las *reacciones hemolíticas agudas* suelen deberse a anticuerpos IgM preformados frente a los eritrocitos del donante que fijan complemento. Suelen deberse a un error en la identificación del paciente o el etiquetado de los tubos, lo que permite que el paciente reciba una unidad de sangre incompatible ABO. Los anticuerpos IgM «naturales» preexistentes, que suelen ser contra los antígenos A o B de los grupos sanguíneos, se ligan a los eritrocitos e inducen con rapidez la lisis mediada por complemento, hemólisis intravascular y hemoglobinuria asociada a fiebre, escalofríos y dolor en el flanco. La prueba de Coombs directa es positiva salvo que se hayan lisado todos los eritrocitos del donante. Los signos y síntomas se deben a la activación del complemento más que a la hemólisis, dado que la lisis osmótica de los eritrocitos (p. ej., infusión por error de eritrocitos y glucosado al 5% en agua de forma simultánea) provoca hemoglobinuria sin otros síntomas. En los casos graves, el proceso puede evolucionar con rapidez a una CID, shock, insuficiencia renal y muerte.

Las *reacciones hemolíticas tardías* se deben a anticuerpos que reconocen antígenos en los eritrocitos frente a los cuales el receptor tenía una sensibilización previa, por ejemplo por una transfusión de sangre anterior. Estas se producen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

típicamente por anticuerpos IgG y se asocian a una prueba de Coombs directa positiva y rasgos analíticos de hemólisis (p. ej., haptoglobina baja y LDH elevada). Los anticuerpos frente a antígenos como Rh, Kell y Kidd fijan en ocasiones el complemento, lo que provoca reacciones graves y potencialmente mortales idénticas a las encontradas en las faltas de compatibilidad ABO. Otros anticuerpos que no fijan el complemento producen típicamente una hemólisis extravascular con signos y síntomas relativamente menores.

DAÑO PULMONAR AGUDO RELACIONADO CON LA TRANSFUSIÓN

El daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión **(DPART) es una complicación grave y con frecuencia mortal en la que los factores de un hemoderivado transfundido inducen la activación de los neutrófilos en la microvasculatura pulmonar.** La incidencia es baja, posiblemente inferior a 1 por cada 10.000 transfusiones. Actualmente se cree que el DPART aparece por una lesión con «dos golpes». El primer golpe es la exposición que activa las células endoteliales de los capilares pulmonares. El episodio «iniciador» tiene causas distintas, incluidos el tabaco, la sepsis y el shock, y provoca el secuestro de los neutrófilos. Los neutrófilos iniciados se activan luego por un factor presente en el hemoderivado transfundido, que representa el segundo golpe.

El candidato principal a ser este «segundo golpe» es un anticuerpo del hemoderivado transfundido que reconoce los antígenos expresados en los neutrófilos. Los anticuerpos que se asocian con mayor frecuencia al DPART con diferencia son los que se unen a los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I. Estos anticuerpos suelen encontrarse en mujeres multíparas en las que se han generado como respuesta a los antígenos extraños del CPH expresados por el feto. De hecho, las medidas orientadas a excluir a las mujeres multíparas de la donación de plasma han conseguido reducir a la mitad la incidencia de DPART. La presentación es espectacular y se caracteriza por dificultad respiratoria de inicio súbito con infiltrados pulmonares difusos bilaterales durante o poco después de la transfusión. El tratamiento es principalmente de soporte y el pronóstico es reservado; la mortalidad es del 5% en casos no complicados y alcanza un 67% en los casos graves.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Prácticamente cualquier agente infeccioso se puede transmitir por un hemoderivado, pero los más frecuentes incluyen bacterias y virus. La contaminación bacteriana significativa (suficiente como para producir síntomas) es mucho más frecuente en los preparados de plaquetas que en los de eritrocitos, porque las plaquetas (a diferencia de los eritrocitos) se almacenan a temperatura ambiental, lo que favorece el crecimiento de contaminantes bacterianos. La frecuencia de infección bacteriana secundaria a una transfusión plaquetaria puede llegar a ser de 1 de cada 5.000. Muchos de los síntomas (fiebre, escalofríos, hipotensión) recuerdan a las reacciones transfusionales y puede ser necesario empezar un tratamiento con antibióticos de amplio espectro de forma prospectiva en los pacientes sintomáticos mientras se esperan los resultados de laboratorio.

Los avances en la selección de los donantes, su cribado y las pruebas para las enfermedades infecciosas han reducido de forma espectacular la incidencia de transmisión de virus por los hemoderivados. Sin embargo, en algunos casos infrecuentes de donantes con una infección aguda, se puede producir todavía la transmisión por una transfusión de algún virus. La frecuencia de transmisión de VIH, hepatitis C y hepatitis B se estima en 1 de cada 2 millones, 1 de cada millón y 1 de cada 500.000 transfusiones, respectivamente. Sigue existiendo un riesgo pequeño de infecciones por agentes «exóticos», como el virus del Nilo occidental, la tripanosomiasis y la babesiosis.

Trastornos que afectan al bazo y al timo

ESPLENOMEGALIA

El bazo se afecta con frecuencia en una amplia variedad de enfermedades sistémicas. Prácticamente en todos los casos, responde con aumento de tamaño (esplenomegalia), una alteración que produce un conjunto de signos y síntomas estereotipados. La evaluación del aumento de tamaño del bazo se facilita por el reconocimiento de los límites habituales de la esplenomegalia producidos por los trastornos específicos. Sería erróneo atribuir el aumento de tamaño de un bazo que alcanza la pelvis a la deficiencia de vitamina B_{12} o establecer el diagnóstico de LMC en ausencia de esplenomegalia. Los trastornos se pueden agrupar en función del grado de esplenomegalia que producen habitualmente:

- *Esplenomegalia masiva* (peso > 1.000 g). Neoplasias mieloproliferativas (LMC, mielofibrosis primaria): algunas leucemias indolentes (LLC y leucemia de células peludas); muchos linfomas; enfermedades infecciosas (p. ej., paludismo); enfermedad de Gaucher.
- *Esplenomegalia moderada* (peso de 500-1.000 g). Esplenomegalia congestiva crónica (hipertensión portal u obstrucción de la vena esplénica); leucemias agudas; trastornos con hemólisis extravascular (esferocitosis hereditaria, talasemia mayor, anemia hemolítica autoinmunitaria; amiloidosis; enfermedad de Niemann-Pick; muchas infecciones, incluida la endocarditis infecciosa, la tuberculosis y la fiebre tifoidea; sarcoidosis; carcinoma o sarcoma metastásico.
- *Esplenomegalia leve* (peso < 500 g). Esplenitis aguda; congestión esplénica aguda; mononucleosis infecciosa; otros trastornos, incluida la septicemia, el lupus eritematoso sistémico y las infecciones intraabdominales.

Los cambios que se aprecian con el microscopio en relación con estas enfermedades se comentan en las secciones correspondientes de este y otros capítulos.

Un bazo aumentado de tamaño crónicamente a menudo elimina un número excesivo de uno o más elementos formes de la sangre, lo que da lugar a anemia, leucopenia o trombocitopenia. Es lo que se conoce como *hiperesplenismo*, un estado que puede asociarse a muchas de las enfermedades mencionadas anteriormente. Además, las plaquetas son particularmente susceptibles al secuestro en los intersticios de la pulpa roja, lo que explica que la *trombocitopenia* sea más frecuente y grave en personas con esplenomegalia que la anemia o la neutropenia.

booksmedicos.org

TRASTORNOS DEL TIMO

Como es bien sabido, el timo tiene una función crucial en la diferenciación de los linfocitos T. Por tanto, no resulta sorprendente que el timo pueda verse afectado por linfomas, en particular por los originados en los linfocitos T (descritos al comienzo de este capítulo). Ahora se comentan los dos trastornos del timo más frecuentes (y, a pesar de ello, raros): la hiperplasia tímica y el timoma.

Hiperplasia tímica

El aumento de tamaño del timo a menudo se asocia a la presencia de folículos linfoides o centros germinales dentro de la médula. Esos centros germinales contienen linfocitos B reactivos que solo están presentes en pequeña cantidad en los timos normales. La hiperplasia folicular del timo se encuentra en la mayoría de los pacientes con *miastenia grave* y, en ocasiones, también se presenta en otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. La relación entre el timo y la miastenia grave se comenta en el capítulo 22. Es importante mencionar que la extirpación de un timo hiperplásico con frecuencia tiene efectos beneficiosos en etapas tempranas de la enfermedad.

Timoma

Los timomas son tumores de células epiteliales del timo. Se han propuesto varios sistemas de clasificación para los timomas, basados en criterios citológicos y biológicos. Una clasificación sencilla y clínicamente útil es la siguiente:

- Timoma benigno o encapsulado: citológica y biológicamente benigno.
- Timoma maligno:
  - *Tipo I:* citológicamente benigno, pero infiltrante y localmente agresivo.
  - *Tipo II* (carcinoma tímico): citológica y biológicamente maligno.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los timomas son masas grises o blancas, firmes y lobuladas, que pueden alcanzar un tamaño de 15-20 cm. La mayoría de ellas parecen estar encapsuladas, pero el 20-25% penetra en la cápsula e infiltra los tejidos circundantes. Microscópicamente, prácticamente todos los timomas están constituidos por una mezcla de células epiteliales tumorales y timocitos no neoplásicos (linfocitos T inmaduros). En los **timomas benignos,** las células epiteliales son fusiformes o alargadas y se parecen a las que pueblan la médula en condiciones normales. Como consecuencia, en ocasiones se denominan **timomas medulares.** En otros tumores se aprecia una mezcla de células de tipo epitelial cortical, rechonchas y más redondeadas. Este patrón, en ocasiones, se conoce como timoma mixto. Los patrones medular y mixto representan el 60-70% de todos los timomas.

El **timoma maligno de tipo I** es una entidad no relevante desde el punto de vista citológico, pero localmente invasiva. Es responsable del 20-25% de todos los timomas. Estos tumores también metastatizan en ocasiones (y de forma impredecible). Están compuestos de proporciones variables de células epiteliales y timocitos reactivos. Las células epiteliales tienen, por lo general, un citoplasma abundante y núcleos vesiculosos redondeados, un aspecto similar al de las células epiteliales corticales normales del timo. En ocasiones, también hay células epiteliales fusiformes. Las células epiteliales a menudo forman empalizadas alrededor de los vasos sanguíneos. La característica distintiva fundamental es la penetración de la cápsula con invasión de las estructuras circundantes.

En cuanto al **timoma maligno de tipo II,** quizá fuera mejor definirlo como una forma de carcinoma tímico. Esos tumores son responsables del 5% de los timomas. Macroscópicamente, son masas carnosas claramente invasivas que a menudo metastatizan en lugares como los pulmones. Microscópicamente, la mayoría de ellas parecen un carcinoma de células escamosas.

Características clínicas

Los timomas son infrecuentes. Pueden surgir a cualquier edad, pero principalmente afectan a adultos de edad media. En una serie de gran tamaño, alrededor del 30% de los pacientes estaban asintomáticos, el 30-40% tenían manifestaciones locales como tos, disnea y síndrome de la vena cava superior, y en el resto el timoma se asoció a una enfermedad sistémica, principalmente miastenia grave, en la que el timoma concomitante se descubrió en el 15-20% de los pacientes. La extirpación del tumor a menudo conduce a la mejoría del trastorno neuromuscular. Además de con la miastenia grave, los timomas pueden asociarse a varios otros síndromes paraneoplásicos, que incluyen por orden aproximado de frecuencia la aplasia pura de serie roja, la hipogammaglobulinemia y la autoinmunidad multiorgánica. Esta última recuerda a la enfermedad del injerto contra el huésped.

LECTURAS RECOMENDADAS

Trastornos eritrocíticos

Brodsky RA: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Blood* 124:2804, 2014. *[Una revisión concisa actualizada.]*

Da Cost L, Galimand J, Fenneteau O, et al: Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders, *Blood Rev* 27:167, 2013. *[Excelente visión general de los defectos hereditarios de la membrana eritrocítica.]*

Ganz T: Systemic iron homeostasis, *Physiol Rev* 93:1721, 2013. *[Revisión del metabolismo del hierro en la salud y la enfermedad.]*

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease, *N Engl J Med* 358:1362, 2008. *[Revisión centrada en los efectos beneficiosos de la hidroxiurea en la drepanocitosis.]*

Wassmer SC, Taylor TE, Rathod PK, et al: Investigating the pathogenesis of severe malaria: a multidisciplinary and cross-geographical approach, *Am J Trop Med Hyg* 93(Suppl):42, 2015. *[Revisión de la fisiopatología propuesta para las formas graves de paludismo.]*

Wong TE, Brandow AM, Lim W, et al: Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease, *Blood* 124:3850, 2014. *[Revisión centrada en los efectos beneficiosos de la hidroxiurea en la drepanocitosis.]*

Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC: Aplastic anemia: pathophysiology and treatment, *Biol Blood Marrow Transplant* 16:S119, 2010. *[Análisis sobre el papel del sistema inmunitario y las mutaciones de telomerasa en la anemia aplásica.]*

Trastornos leucocíticos

Anderson KC, Carrasco RD: Pathogenesis of myeloma, *Annu Rev Pathol* 6:249, 2011. *[Revisión de los avances en los conocimientos de la patogenia molecular del mieloma múltiple.]*

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood* 127:2391, 2016. *[Informe que justifica los motivos para la revisión de la clasificación de las neoplasias mieloides de la OMS.]*

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukemia, *Lancet* 381:1943, 2013. *[Revisión de la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la LLA.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Mathas S, Hartmann S, Kuppers R: Hodgkin lymphoma: Pathology and biology, *Semin Hematol* 53:139, 2016. *[Revisión concisa sobre la patogenia del linfoma de Hodgkin.]*

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, *Blood* 127:2375, 2016. *[Resumen de la clasificación más reciente de neoplasias linfoides de la OMS.]*

The Cancer Genome Atlas Research Network: Genomic and epigenomic networks landscapes in adult de novo acute myeloid leukemia, *N Engl J Med* 368:2059, 2013. *[Artículo de referencia que emplea la secuenciación masiva y otros abordajes pangenómicos para describir de forma sistemática las alteraciones genómicas en la LMA.]*

Young RM, Staudt LM: Targeting pathological B cell receptor signaling in lymphoid malignancies, *Nat Rev Drug Discov* 12:229, 2013. *[Excelente revisión de la participación de la transmisión de señales a través del receptor del linfocito B en los linfomas no hodgkinianos y su posible uso como diana terapéutica.]*

Trastornos hemorrágicos

Arepally GM, Ortel TL: Heparin-induced thrombocytopenia, *Annu Rev Med* 61:77, 2010. *[Comentario sobre la patogenia, las características clínicas, los criterios diagnósticos y los enfoques terapéuticos en la trombocitopenia inducida por heparina.]*

Ng C, Motto DG, Di Paola J: Diagnostic approach to von Willebrand disease, *Blood* 125:2029, 2015. *[Revisión de la patogenia molecular y el diagnóstico de la EvW.]*

Noris M, Mescia F, Remuzzi G: STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation, *Nat Rev Nephrol* 8:622, 2013. *[Artículo centrado en el posible papel de la activación excesiva de la vía alternativa del complemento en el SHU y la PTT.]*

Pawlinski R, Mackman N: Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis, *Thromb Res* 125(S1):S70, 2010. *[Revisión general de la función de los procoagulantes celulares en la CID asociada a la infección bacteriana.]*

Zhou Z, Nguyen TC, Guchhait P, et al: Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenia purpura, *Semin Thromb Hemost* 36:71, 2010. *[Revisión centrada en la función de la desregulación del vWF y la deficiencia de ADAMTS 13 en la PTT.]*

Trastornos que afectan al bazo y al timo

Choi SS, Kim KD, Chung KY: Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review, *Chest* 127:755, 2005. *[Serie clínico-patológica de gran tamaño que demuestra que el estadio es el mejor factor predictivo de la evolución del timoma.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO

Pulmón 13

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Atelectasia (colapso) 495
Síndrome de dificultad respiratoria aguda 496
Enfermedades pulmonares obstructivas frente a restrictivas 498
Enfermedades pulmonares (de las vías respiratorias) obstructivas 498
Enfisema 498
Bronquitis crónica 502
Asma 503
Bronquiectasias 505
Neumopatías intersticiales (restrictivas, infiltrantes) crónicas 506
Enfermedades fibrosantes 507
Enfermedades granulomatosas 512
Eosinofilia pulmonar 515
Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo 515
Enfermedades pulmonares de origen vascular 515
Embolia, hemorragia e infarto pulmonares 515
Hipertensión pulmonar 517
Síndromes de hemorragia alveolar difusa 519
Infecciones pulmonares 519
Neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad 520
Neumonías víricas adquiridas en la comunidad 523
Neumonías adquiridas en el hospital 524
Neumonía por aspiración 525
Absceso pulmonar 525
Neumonías crónicas 525
Tuberculosis 526
Histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis 532
Neumonía en el paciente inmunodeprimido 533
Infecciones por hongos oportunistas 535
Enfermedad pulmonar en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 537
Tumores pulmonares 537
Carcinomas 537
Tumores carcinoides 543
Lesiones pleurales 544
Derrame pleural y pleuritis 544
Neumotórax, hemotórax y quilotórax 544
Mesotelioma maligno 544
Lesiones de las vías respiratorias altas 545
Infecciones agudas 545
Carcinoma nasofaríngeo 546
Tumores laríngeos 546

La principal función del pulmón es reponer oxígeno y eliminar el dióxido de carbono de la sangre. Desde el punto de vista del desarrollo, el aparato respiratorio es una evaginación de la pared ventral del intestino anterior. En la tráquea, que está en la línea media, se forman dos evaginaciones laterales, los esbozos pulmonares. El derecho se divide, finalmente, en tres bronquios principales, y el izquierdo, en dos, dando lugar así a tres lóbulos en el derecho y dos en el izquierdo. Los bronquios principales se ramifican de forma dicotómica, por lo que originan vías respiratorias cada vez más pequeñas denominadas *bronquíolos*, que se distinguen de los bronquios por la ausencia de cartílago y glándulas submucosas en sus paredes. La ulterior ramificación de los bronquíolos da lugar a los *bronquíolos terminales;* la parte del pulmón distal al bronquíolo terminal se denomina *ácino*. Los ácinos pulmonares están formados por *bronquíolos respiratorios* (que se originan en el bronquíolo terminal), se dirigen hacia los *conductos alveolares*, que, inmediatamente, se ramifican en los *sacos alveolares*, los extremos ciegos de las vías respiratorias, cuyas paredes están formadas totalmente por *alvéolos*, la localización última del intercambio gaseoso. Las paredes alveolares (o tabiques alveolares) están formadas, desde la sangre hacia el aire, por lo siguiente (fig. 13.1):

- *El endotelio capilar y la membrana basal.*
- *El intersticio alveolar,* formado por fibras elásticas finas, pequeños haces de colágeno, pocas células similares a fibroblastos, células musculares lisas, mastocitos e infrecuentes células mononucleares.
- *Epitelio alveolar,* formado por una capa continua de dos tipos celulares principales: neumocitos de tipo I, aplanados y similares a una placa que reviste el 95% de la superficie celular, y de tipo II, redondeados. Estos últimos sintetizan el surfactante pulmonar y el principal tipo celular que participa en la reparación del epitelio alveolar después de la lesión de los neumocitos de tipo I.

Macrófagos alveolares, que habitualmente están libres dentro del espacio alveolar. Con frecuencia, en los habitantes de las ciudades, estos macrófagos contienen partículas de carbón fagocitadas.

Las enfermedades pulmonares, en términos generales, se pueden dividir entre las que afectan: 1) a las vías respiratorias; 2) al intersticio, y 3) al sistema vascular pulmonar. Por supuesto, esta división en compartimentos aislados es engañosamente simple. En realidad, la enfermedad de un compartimento a menudo causa alteraciones en la morfología y la función de otras zonas.

ATELECTASIA (COLAPSO)

La atelectasia, también conocida como colapso, es la pérdida del volumen pulmonar producida por la expansión inadecuada de los espacios aéreos. Produce derivación de la sangre oxigenada inadecuadamente procedente de las arterias pulmonares hacia las venas, lo que da lugar a un desequili-

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

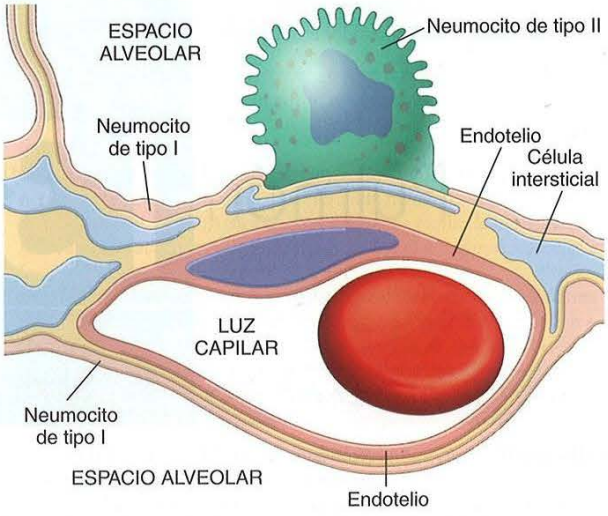


Figura 13.1 Estructura microscópica de la pared alveolar. Obsérvese que la membrana basal *(amarillo)* es delgada en un lado y está ensanchada donde se continúa con el espacio intersticial.

brio ventilación-perfusión y a hipoxia. Según el mecanismo subyacente y la distribución del colapso alveolar, la atelectasia se clasifica en tres formas.

- La *atelectasia por reabsorción* se produce cuando una obstrucción impide que el aire llegue a las vías respiratorias distales. Cualquier aire presente se absorbe gradualmente y se produce colapso alveolar. La causa más frecuente de colapso por reabsorción es la obstrucción de un bronquio. Las atelectasias por reabsorción suelen producirse después de una cirugía por la presencia de moco o tapones mucopurulentos intrabronquiales, pero también pueden ser consecuencia de la aspiración de cuerpos extraños (sobre todo en niños), asma bronquial, bronquiectasias, bronquitis crónica o un tumor intrabronquial, y este puede ser el primer signo de malignidad.
- La *atelectasia por compresión* habitualmente se asocia a acumulaciones de líquido, sangre o aire dentro de la cavidad pleural. Una causa frecuente son los derrames pleurales que se producen en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva. La extravasación de aire hacia la cavidad pleural (neumotórax) también produce atelectasia por compresión. A menudo, la atelectasia basal debida a la incapacidad de respirar profundamente se observa en pacientes encamados, en aquellos con ascitis, y durante la cirugía y después de esta.
- Las *atelectasias por contracción* (o cicatrización) se producen por la fibrosis difusa o local del pulmón o la pleura, que impiden la expansión pulmonar.

La atelectasia (excepto la producida por contracción) es potencialmente reversible y se debe tratar rápidamente para evitar la hipoxemia y la infección superpuesta del pulmón colapsado.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

La epidemiología y la definición del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) están cambiando. Considerado antes el extremo más grave de un espectro de lesión pulmonar aguda, actualmente se define como una insuficiencia respiratoria que aparece en la semana posterior a una lesión clínica conocida y que cursa con opacidades bilaterales en la radiografía de tórax, que no se explican bien por derrames, atelectasias, insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se grada en función de la gravedad de los cambios en la oxigenación de la sangre arterial. Las causas son variadas, pero todas comparten la aparición de daño extenso bilateral en los alvéolos.

El SDRA grave se caracteriza por una insuficiencia respiratoria de aparición rápida que supone una amenaza para la vida, que se acompaña de cianosis e hipoxemia arterial grave, que no responde al tratamiento con oxígeno. La manifestación histológica del SDRA en los pulmones se llama *daño alveolar difuso (DAD)*. El SDRA puede ocurrir en múltiples contextos clínicos y se asocia a enfermedades pulmonares primarias y trastornos inflamatorios sistémicos graves, como la sepsis. Los desencadenantes más frecuentes del SDRA son neumonía (35-45%) y sepsis (30-35%), seguidas de aspiración, traumatismos (incluidos traumatismos craneales, cirugía abdominal y fracturas múltiples), pancreatitis y reacciones transfusionales. No se debería confundir el SDRA con el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, que se produce por una deficiencia de surfactante en relación con la prematuridad.

Patogenia

En el SDRA, se produce una alteración de la integridad de la membrana alveolocapilar por daño epitelial o endotelial. La mayor parte de los trabajos indican que el SDRA se produce por una reacción inflamatoria iniciada por diversos mediadores proinflamatorios (fig. 13.2). Tan pronto como 30 min después de una agresión aguda, se produce un aumento de la síntesis de interleucina 8 (IL-8), un potente agente quimiotáctico y activador de los neutrófilos, por parte de los macrófagos alveolares. La liberación de IL-8 y otros factores, como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF), produce activación endotelial, así como el secuestro y la activación de los neutrófilos en los capilares pulmonares. Se cree que los neutrófilos tienen una función importante en la patogenia del SDRA. El estudio histológico de los pulmones en las primeras fases del proceso patógeno muestra un aumento del número de neutrófilos dentro del espacio vascular, el intersticio y los alvéolos. Los neutrófilos activados liberan diversos productos (p. ej., especies reactivas del oxígeno, proteasas) que dañan el epitelio alveolar y el endotelio. La agresión del endotelio y del epitelio causa la permeabilidad vascular y la pérdida del surfactante, que hacen que la unidad alveolar sea incapaz de expandirse. Cabe señalar que las fuerzas destructivas desencadenadas por los neutrófilos se pueden contrarrestar con diversas antiproteasas y antioxidantes de origen endógeno que son activadas por las citocinas proinflamatorias. Finalmente, el equilibrio entre los factores destructivos y protectores determina el grado de lesión tisular y de gravedad clínica del SDRA.

MORFOLOGÍA

En la **fase aguda del SDRA,** los pulmones son de color rojo oscuro y firmes, no tienen aire y son pesados. Microscópicamente, hay congestión capilar, necrosis de las células epiteliales alveolares, edema y hemorragia intersticiales e intraalveolares, y (sobre todo en la septicemia) acumulaciones de neutrófilos en los capilares. El hallazgo más característico es la presencia de **membranas hialinas,** particularmente revistiendo los con-

booksmedicos.org

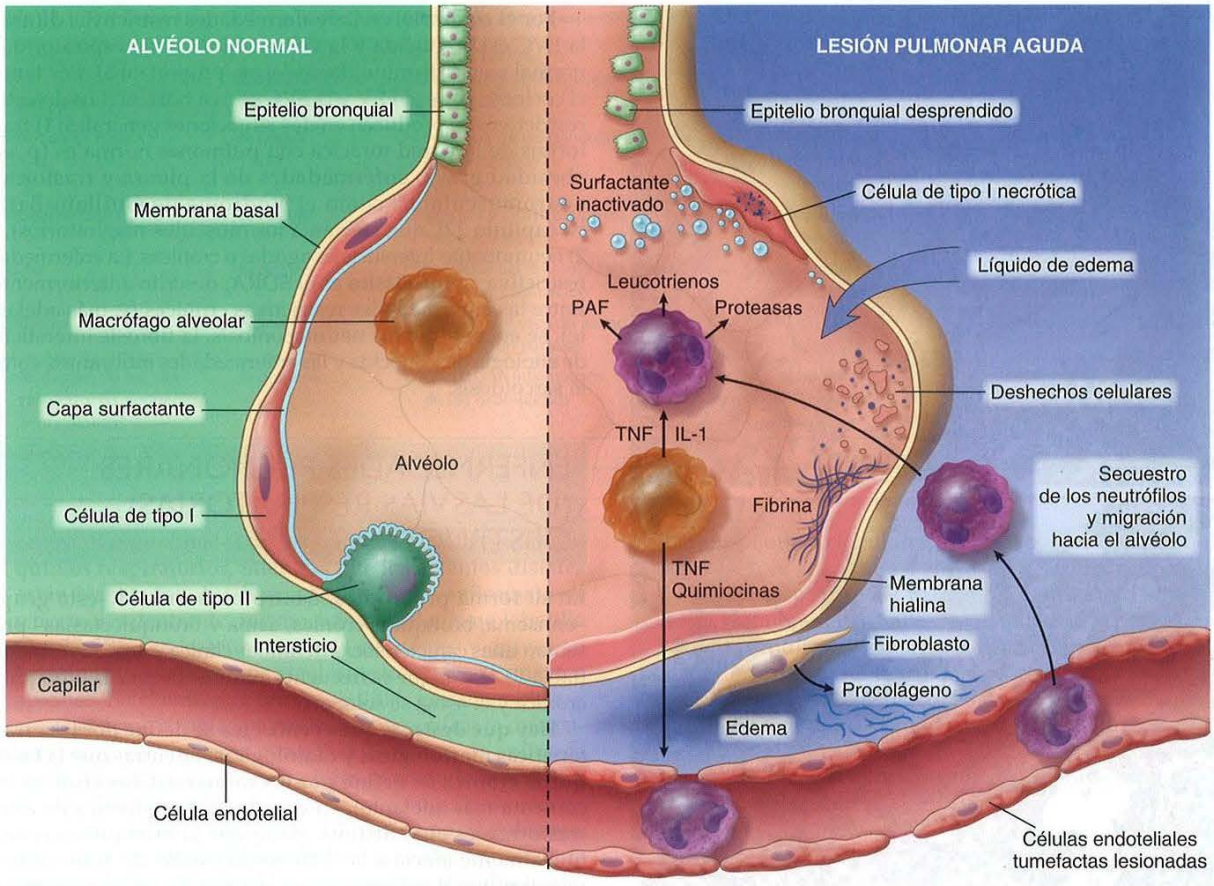


Figura 13.2 Alvéolo normal *(izquierda)* y uno lesionado en la fase temprana de la lesión pulmonar aguda en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Bajo la influencia de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) 8 y 1, y el factor de necrosis tumoral (TNF) (liberadas por los macrófagos), los neutrófilos son secuestrados en la microvasculatura pulmonar y después salen hacia el espacio alveolar, donde son activados. Los neutrófilos activados liberan leucotrienos, oxidantes, proteasas y factor activador de las plaquetas (PAF), que contribuyen a la lesión tisular local, la acumulación de líquido de edema, la inactivación del surfactante y la formación de membranas hialinas. Posteriormente, la liberación de citocinas fibrogénicas derivadas de los macrófagos, como el factor de crecimiento transformador β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), estimula el crecimiento de los fibroblastos y el depósito de colágeno asociados a la fase de curación de la lesión. *(Modificado de Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome,* Semin Respir Crit Care Med *27:337, 2006.)*

ductos alveolares distendidos (fig. 13.3). Estas membranas están formadas por líquido de edema rico en fibrina mezclado con restos de células epiteliales necróticas. En conjunto, el cuadro es notablemente similar al que se observa en el síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido (v. capítulo 6). En la **fase organizativa,** hay una marcada proliferación de neumocitos de tipo II en un intento de regenerar el revestimiento alveolar. La resolución es poco frecuente y lo más habitual es que el exudado rico en fibrina se organice en fibrosis intraalveolar. Existe un marcado engrosamiento de los tabiques alveolares, provocado por la proliferación de las células intersticiales y el depósito de colágeno.

Características clínicas

El síndrome clínico de lesión pulmonar aguda o SDRA afecta aproximadamente a unos 190.000 pacientes cada año en EE. UU. En un 85% de los casos, se desarrolla en las 72 h siguientes a la lesión inicial. La mortalidad hospitalaria global es del 38,5% (27, 32 y 45% para el SDRA leve, moderado y grave, respectivamente). Los factores que predicen mal pronóstico son edad avanzada, bacteriemia (sepsis) y la aparición de insuficiencia multiorgánica. La mayor parte de los pacientes que sobreviven al daño agudo recuperan la función respiratoria normal en 6-12 meses, pero el resto desarrollan una fibrosis intersticial difusa que provoca una insuficiencia respiratoria crónica.

RESUMEN

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

- El SDRA es un síndrome clínico de insuficiencia respiratoria progresiva producido por una lesión alveolar difusa en el contexto de una septicemia, un traumatismo grave e infecciones pulmonares difusas.
- Los neutrófilos y sus productos tienen una función crucial en la patogenia del SDRA, ya que causan lesiones endoteliales y epiteliales.
- El cuadro histológico característico incluye edema alveolar, necrosis epitelial, acumulación de neutrófilos y presencia de membranas hialinas que revisten las paredes y los conductos alveolares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

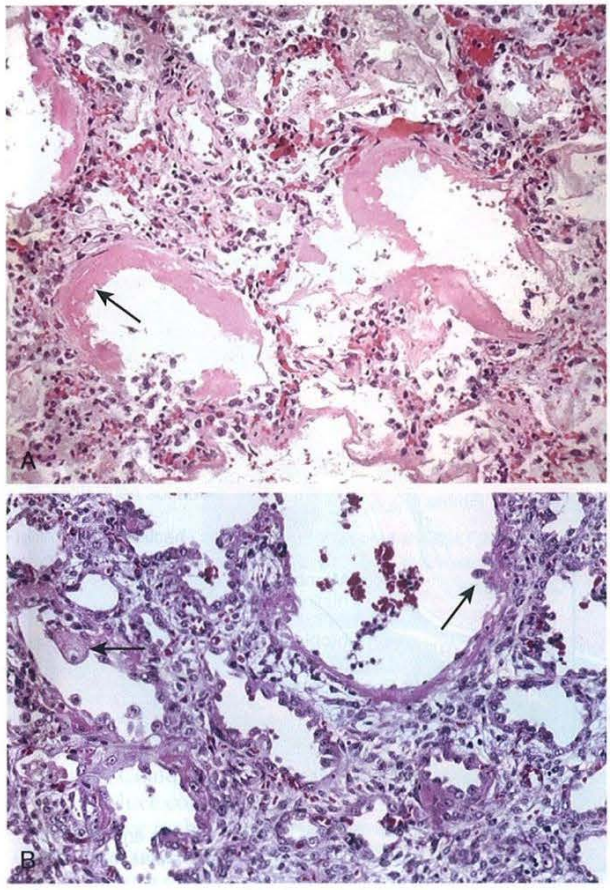


Figura 13.3 Lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda. (A) Lesión alveolar difusa en la fase aguda. Algunos alvéolos están colapsados y otros, distendidos; muchos están tapizados por membranas hialinas de color rosa brillante *(flecha)*. (B) En la fase de curación hay reabsorción de las membranas hialinas con engrosamiento de los tabiques alveolares por células inflamatorias, fibroblastos y colágeno. En esta fase se observan numerosos neumocitos de tipo II reactivos *(flechas)*, asociados a la regeneración y la reparación.

ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS FRENTE A RESTRICTIVAS

Las neumopatías difusas se pueden clasificar en dos categorías: 1) enfermedad obstructiva (enfermedad de las vías respiratorias), que se caracteriza por aumento de la resistencia al flujo aéreo producido por obstrucción parcial o completa a cualquier nivel, y 2) enfermedad restrictiva, caracterizada por una reducción de la expansión del parénquima pulmonar y de la capacidad pulmonar total.

Los principales trastornos obstructivos difusos son el enfisema, la bronquitis crónica, las bronquiectasias y el asma. En pacientes con estas enfermedades, la capacidad vital forzada (FVC) es normal o está ligeramente disminuida, mientras que la velocidad del flujo espiratorio, que se suele medir por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), está disminuida significativamente. Así, normalmente, el cociente entre el FEV y la FVC está disminuido. La obstrucción espiratoria puede deberse a una estenosis anatómica de las vías respiratorias, que clásicamente se observa en el asma, o a la pérdida del retroceso elástico, característica del enfisema.

Por el contrario, en las enfermedades restrictivas difusas, la FVC está reducida y la velocidad del flujo espiratorio es normal o está disminuida de forma proporcional. Por tanto, el cociente entre el FEV y la FVC es casi normal. Los defectos restrictivos se producen en dos situaciones generales: 1) trastornos de la pared torácica con pulmones normales (p. ej., obesidad grave, enfermedades de la pleura y trastornos neuromusculares, como el síndrome de Guillain-Barré [v. capítulo 22], que afectan a los músculos respiratorios), y 2) neumopatías intersticiales agudas o crónicas. La enfermedad restrictiva aguda clásica es el SDRA, descrito anteriormente. Entre las enfermedades restrictivas crónicas (v. más adelante), se encuentran las neumoconiosis, la fibrosis intersticial de etiología desconocida y las enfermedades infiltrantes, como la sarcoidosis.

ENFERMEDADES PULMONARES (DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS) OBSTRUCTIVAS

En su forma prototípica, cuatro trastornos de este grupo –enfisema, bronquitis crónica, asma y bronquiectasias– presentan unas características definidas clínica y anatómicamente (tabla 13.1), aunque es frecuente que el enfisema, la bronquitis crónica y el asma se solapen.

Hay que destacar que el enfisema se define por las características morfológicas y radiológicas, mientras que la bronquitis crónica se define por las características clínicas (se comenta más adelante). La distribución anatómica de estos trastornos es algo distinta, dado que la bronquitis crónica inicialmente afecta a las vías respiratorias de gran calibre, mientras que el enfisema afecta al ácino. En los casos graves o avanzados de ambos cuadros, existe también enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (bronquiolitis crónica). Aunque puede aparecer enfisema sin bronquitis crónica (sobre todo en la deficiencia de α_1-antitripsina hereditaria, que se comenta más adelante) y al contrario, las dos enfermedades suelen coexistir. Esto se debe casi seguro a que el tabaquismo es la principal causa de los dos procesos. Dada su tendencia a coexistir, es frecuente que el enfisema y la bronquitis crónica se agrupen bajo el término *enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*. La EPOC afecta a más de un 10% de la población de adultos norteamericanos y es la cuarta causa principal de muerte en este país. La obstrucción irreversible del flujo de aire en la EPOC distingue este cuadro del asma, que, como se comenta más adelante, se caracteriza por una obstrucción reversible del mismo (fig. 13.4).

Enfisema

El enfisema se caracteriza por un aumento de tamaño anómalo y permanente de los espacios aéreos distales a los bronquíolos terminales, asociado a destrucción de las paredes sin una fibrosis significativa. Se clasifica según su distribución anatómica. Recuérdese que el ácino es la estructura distal a los bronquíolos terminales, y un grupo de tres a cinco ácinos se denomina *lobulillo* (fig. 13.5A). Hay cuatro tipos principales de enfisema: 1) centroacinar; 2) panacinar; 3) acinar distal, y 4) irregular. Solo los dos primeros producen una obstrucción significativa de las vías respiratorias, y el enfisema centroacinar es, aproximadamente, 20 veces más frecuente que la enfermedad panacinar.

- *Enfisema centroacinar (centrolobulillar).* **La característica distintiva de este tipo de enfisema es que se afectan las partes**

booksmedicos.org

Tabla 13.1 Trastornos asociados a la obstrucción al flujo aéreo: espectro de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Término clínico	Localización anatómica	Alteraciones anatomopatológicas principales	Etiología	Síntomas/signos
Bronquitis crónica	Bronquio	Hiperplasia de las glándulas mucosas, hipersecreción	Humo de tabaco, contaminantes ambientales	Tos, expectoración
Bronquiectasias	Bronquio	Dilatación y cicatrización de las vías respiratorias	Infecciones persistentes o graves	Tos, esputo purulento, fiebre
Asma	Bronquio	Hiperplasia del músculo liso, exceso de moco, inflamación	Causas inmunitarias o no definidas	Sibilancias episódicas, tos, disnea
Enfisema	Ácino	Dilatación del espacio aéreo, destrucción parietal	Humo de tabaco	Disnea
Enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, bronquiolitis*	Bronquíolo	Cicatrización inflamatoria, obliteración de los bronquíolos	Humo de tabaco, contaminantes ambientales	Tos, disnea

*Puede aparecer en cualquier forma de enfermedad pulmonar obstructiva o aislada.

centrales o proximales de los ácinos, formadas por bronquíolos respiratorios, mientras que los alvéolos distales están respetados. Así, hay espacios aéreos enfisematosos y normales dentro del mismo ácino y del mismo lobulillo (fig. 13.5B). Las lesiones son más frecuentes y graves en los lóbulos superiores, particularmente en los segmentos apicales. En el enfisema centrolobulillar grave también se afecta el ácino distal y, por tanto, se hace difícil la diferenciación con el enfisema panacinar. Este tipo de enfisema es más frecuente en los fumadores, a menudo asociado a bronquitis crónica.

- *Enfisema panacinar (panlobulillar).* **En este tipo de enfisema, los ácinos están dilatados de forma uniforme** desde la zona del bronquíolo respiratorio hasta los **alvéolos** terminales ciegos (fig. 13.5C). Al contrario que el centroacinar, el enfisema panacinar aparece con más frecuencia en los campos pulmonares inferiores y se asocia con la deficiencia de α_1-antitripsina.
- *Enfisema acinar distal (paraseptal).* **En esta forma, la porción proximal del ácino es normal, pero la parte distal está afectada de forma predominante.** El enfisema es más llamativo cerca de la pleura, a lo largo de los tabiques de tejido conjuntivo lobulares, y en los bordes de los lobulillos. Aparece adyacente a zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasia y suele ser más grave en la mitad superior de los pulmones. Los hallazgos característicos son la presencia de múltiples espacios aéreos dilatados contiguos cuyo diámetro varía desde menos de 0,5 mm hasta más de 2 cm, y a veces forman estructuras similares a quistes que, cuando se dilatan progresivamente, dan lugar a *bullas*. Se desconoce la causa de este tipo de enfisema; se ve con mayor frecuencia en los casos de neumotórax espontáneo en adultos jóvenes.

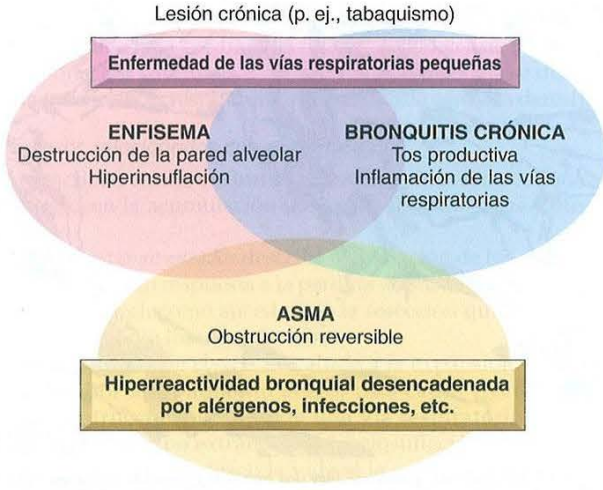


Figura 13.4 Representación esquemática del solapamiento entre las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

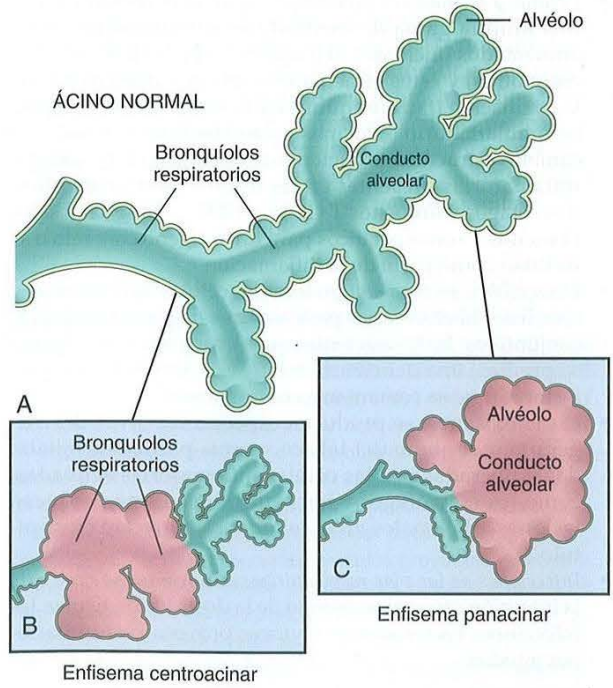


Figura 13.5 Principales patrones del enfisema. (A) Diagrama de las estructuras normales del ácino, la unidad fundamental del pulmón. (B) Enfisema centrolobulillar con dilatación que afecta, inicialmente, a los bronquíolos respiratorios. (C) Enfisema panacinar con distensión inicial de las estructuras periféricas (es decir, alvéolo y conducto alveolar); después, la enfermedad se extiende hasta afectar a los bronquíolos respiratorios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

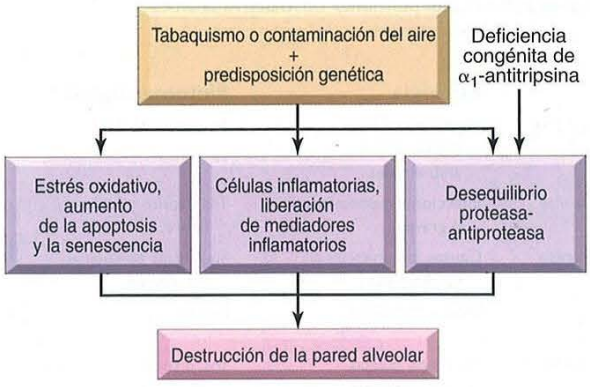


Figura 13.6 Patogenia del enfisema. Véanse detalles en el texto.

- *Enfisema irregular.* **El enfisema irregular, así denominado porque el ácino está afectado de forma irregular, se asocia casi invariablemente a cicatrices,** como las secundarias a enfermedades inflamatorias curadas. Aunque clínicamente es asintomático, puede ser la forma más frecuente de enfisema.

Patogenia

La inhalación del humo de tabaco y otras partículas lesivas produce daño pulmonar e inflamación, que provocan destrucción del parénquima (enfisema) y enfermedad de las vías respiratorias (bronquiolitis y bronquitis crónica), sobre todo en pacientes con predisposición genética. Los factores que condicionan la aparición de enfisema incluyen los siguientes (fig. 13.6):

- *Células y mediadores inflamatorios:* se ha demostrado que una amplia gama de mediadores inflamatorios están aumentados (incluidos el leucotrieno B_4, la IL-8 y el TNF, entre otros) y estos atraen a más células inflamatorias de la circulación (factores quimiotácticos), amplifican el proceso inflamatorio (citocinas posinflamatorias) e inducen cambios estructurales (factores de crecimiento). Las células inflamatorias presentes en las lesiones son neutrófilos, macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+. No se sabe si los linfocitos T son específicos para un antígeno concreto o se reclutan como parte de la inflamación.
- *Desequilibrio proteasa-antiproteasa:* las células inflamatorias y epiteliales liberan varias proteasas que degradan los tejidos conjuntivos. En los pacientes que desarrollan un enfisema se produce una deficiencia relativa de antiproteasas protectoras (que se comentan a continuación).
- *Estrés oxidativo:* se producen especies reactivas del oxígeno por el humo del tabaco y otras partículas inhaladas y liberadas por las células inflamatorias activadas, como los macrófagos y los neutrófilos. Estas producen lesiones adicionales en el tejido e inflamación (v. capítulo 3).
- *Infecciones de las vías respiratorias:* aunque no se cree que la infección cause el comienzo de la destrucción tisular, las infecciones bacterianas y/o víricas provocan exacerbaciones agudas.

El concepto de la importancia de las proteasas depende en parte de la observación de que los pacientes con una deficiencia genética de la antiproteasa α_1-antitripsina muestran una predisposición al desarrollo de enfisema pulmonar, que se complica por el tabaco. Aproximadamente un 1% de los pacientes con enfisema tienen este defecto. La α_1-antitripsina, que aparece normalmente en el suero, los líquidos tisulares y los macrófagos, es un inhibidor fundamental de las proteasas (sobre todo la elastasa) secretadas por los neutrófilos durante la inflamación. La α_1-antitripsina se codifica por un gen en el locus inhibidor de proteinasa *(Pi)* del cromosoma 14. El locus *Pi* es polimorfo y aproximadamente un 0,012% de la población norteamericana es homocigótica para el alelo Z, un genotipo asociado a una reducción muy importante de las concentraciones séricas de α_1-antitripsina. Más del 80% de estos pacientes desarrollan un enfisema panacinar sintomático, que aparece en edades más tempranas y es más grave cuando el paciente fuma.

Las lesiones mediadas por proteasas de la matriz extracelular juegan un papel central en la obstrucción de las vías respiratorias propia del enfisema. Las vías respiratorias normalmente se mantienen abiertas gracias a la retracción elástica del parénquima pulmonar, y la pérdida de tejido elástico en las paredes de los alvéolos que rodean a los bronquíolos respiratorios reduce la tracción radial y causa que los bronquíolos respiratorios se colapsen durante la espiración. Esto genera una obstrucción funcional del flujo aéreo a pesar de la ausencia de obstrucción mecánica.

MORFOLOGÍA

El diagnóstico y la clasificación del enfisema dependen en gran medida del aspecto macroscópico del pulmón. El **enfisema panacinar** típico determina unos pulmones voluminosos y pálidos, que con frecuencia ocultan el corazón cuando, durante la autopsia, se abre la pared torácica anterior. Las características macroscópicas del **enfisema centroacinar** son menos impresionantes. Hasta las últimas etapas, los pulmones tienen un color más rosado que en el enfisema panacinar y son menos voluminosos, y se afectan de forma más grave los dos tercios superiores de los pulmones que el inferior. El estudio histológico evidencia la **destrucción de las paredes alveolares sin fibrosis, lo que induce un aumento de tamaño de los espacios aéreos** (fig. 13.7). Además de esta pérdida de alvéolos, se reduce el número de capilares alveolares. Los bronquíolos respiratorios y terminales pueden estar deforma-

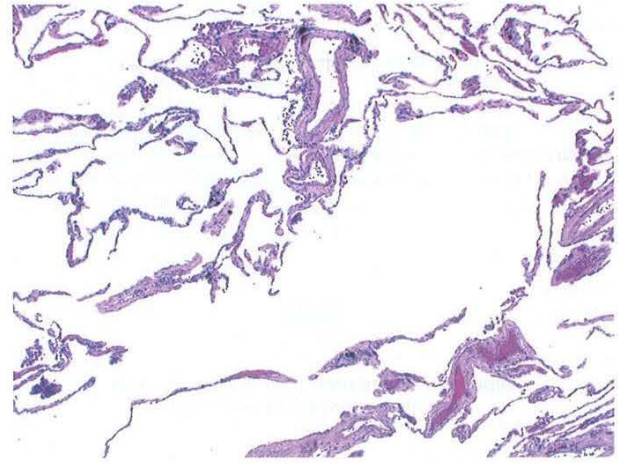


Figura 13.7 Enfisema pulmonar. Hay una marcada dilatación de los espacios aéreos, con destrucción de los tabiques alveolares, pero sin fibrosis. Obsérvese la presencia de pigmento antracótico negro.

booksmedicos.org

dos por la pérdida de los tabiques que contribuyen a anclar estas estructuras al parénquima. Cuando **se pierde el tejido elástico** en los tabiques alveolares circundantes, se reduce la traducción radial sobre las vías respiratorias pequeñas y, por tanto, tienden al colapso durante la espiración, lo que representa una causa importante de obstrucción crónica al flujo aéreo en el enfisema grave. En la enfermedad evolucionada siempre se observan inflamación bronquiolar y fibrosis submucosa.

Características clínicas

Habitualmente, la *disnea* es el primer síntoma; comienza insidiosamente, pero es progresiva de forma continua. En pacientes con bronquitis crónica o bronquitis asmática crónica subyacente, la tos y las sibilancias pueden ser los síntomas iniciales. La pérdida de peso es frecuente y puede ser lo suficientemente grave para que haga sospechar un tumor maligno oculto. Las pruebas de función pulmonar muestran reducción del FEV_1 con una FVC normal o casi normal. Por tanto, el cociente entre el FEV_1 y la FVC está reducido.

La manifestación clásica en el enfisema que no tiene componente «bronquítico» es la de un paciente con tórax en barril y disneico, con una espiración claramente prolongada, que se sienta en una posición inclinada hacia delante. En estos pacientes, la dilatación de los espacios aéreos es grave, y la capacidad de difusión, baja. La disnea y la hiperventilación son llamativas, por lo que, hasta fases muy tardías de la enfermedad, el intercambio gaseoso es adecuado y los valores de la gasometría son relativamente normales. Debido a la llamativa disnea y la oxigenación adecuada de la hemoglobina, a veces se denomina a estos pacientes «sopladores rosados».

El otro extremo del espectro clínico corresponde al paciente con enfisema con una importante bronquitis crónica y antecedentes de infecciones de repetición. La disnea suele ser menos llamativa y sin aumento del impulso respiratorio el afectado retiene dióxido de carbono, desarrolla hipoxemia y, con frecuencia, cianosis. Por motivos no aclarados, estos pacientes suelen ser obesos, razón por la se les llama «abotargados azules».

En la mayor parte de los pacientes con EPOC, los síntomas se sitúan entre estos dos extremos. El espasmo de los vasos pulmonares inducido por la hipoxia y la pérdida del área superficial de los capilares pulmonares por destrucción alveolar provocan el desarrollo gradual de una *hipertensión pulmonar secundaria*, que en un 20-30% de los casos determina una insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale* [corazón pulmonar]; v. capítulo 11). La muerte por enfisema se debe a una insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca derecha.

Procesos relacionados con el enfisema

Se describen varios trastornos que alteran los espacios aéreos o producen la acumulación de aire en los pulmones y otros tejidos:

- *Enfisema compensador* describe la dilatación de los alvéolos residuales en respuesta a la pérdida de sustancia pulmonar a otro nivel, como sucede tras la resección quirúrgica de un pulmón o lóbulo enfermo.
- *Hiperinsuflación obstructiva* alude a la expansión del pulmón por atrapamiento aéreo. Una causa frecuente es la obstrucción subtotal de una vía respiratoria por un tumor o cuerpo extraño. La hiperinsuflación obstructiva puede poner en riesgo la vida si la expansión de la parte afectada produce compresión del resto del pulmón normal.

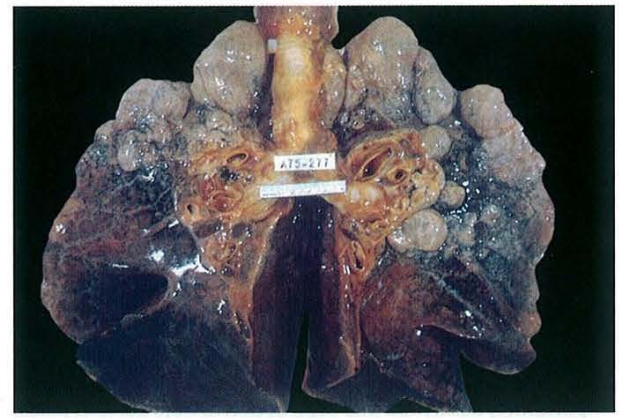


Figura 13.8 Enfisema bulloso con ampollas apicales y subpleurales grandes. *(Tomado de la colección docente del Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

- *Enfisema bulloso* es cualquier tipo de enfisema que produce grandes bullas subpleurales (espacios > 1 cm en estado distendido) (fig. 13.8). Estas bullas representan acentuaciones localizadas de una de las cuatro formas de enfisema; estas bullas suelen ser subpleurales y a veces se rompen, con el consiguiente neumotórax.
- El *enfisema mediastínico (intersticial)* se produce por la entrada de aire al intersticio del pulmón, desde donde puede dirigirse hacia el mediastino y a veces hacia el tejido subcutáneo. Puede aparecer de forma espontánea si aumenta de forma súbita la presión intraalveolar (en los vómitos o con una tos violenta) y se rompen los alvéolos, con salida del aire que diseca el intersticio. En ocasiones, afecta a niños con tosferina. Puede afectar también a pacientes que necesitan un ventilador y que tienen una obstrucción bronquiolar parcial o en pacientes con una perforación (p. ej., fractura costal). Cuando el aire intersticial alcanza el tejido subcutáneo, el paciente puede hincharse literalmente como si fuera un globo y presenta edema marcado en la cabeza y el cuello con crepitantes en el tórax (enfisema subcutáneo). En la mayor parte de los casos, el aire se reabsorbe de forma espontánea cuando se sella el lugar de entrada.

RESUMEN

ENFISEMA

- El enfisema es una enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias caracterizada por un aumento de tamaño de los espacios aéreos distales a los bronquíolos terminales.
- Entre los subtipos se encuentran el centroacinar (el más frecuente; asociado al tabaquismo), el panacinar (asociado a la deficiencia de α_1-antitripsina), el acinar distal y el irregular.
- El tabaco y los contaminantes inhalados provocan una acumulación mantenida de células inflamatorias, que son la fuente de proteasas, como las elastasas, que ocasionan lesiones irreversibles de las paredes alveolares.
- Los pacientes con un enfisema no complicado presentan aumento de los volúmenes pulmonares, disnea y una oxigenación de la sangre relativamente normal en reposo («sopladores rosados»).
- La mayor parte de los pacientes enfisematosos tienen signos y síntomas de bronquitis crónica asociada, dado que el tabaco es un factor de riesgo de ambos procesos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se diagnostica de forma clínica: se define como la presencia de tos productiva persistente durante al menos 3 meses consecutivos en un período de 2 años. La bronquitis crónica es frecuente entre los fumadores y habitantes de ciudades afectadas por la contaminación; algunos estudios indican que hasta el 20-25% de los hombres de entre 40 y 65 años padecen esta enfermedad. En los estadios precoces de la enfermedad, la tos se asocia a la producción de esputo mucoide, pero no hay obstrucción al flujo aéreo. Algunos pacientes con una bronquitis crónica pueden tener una respuesta exagerada de las vías respiratorias con broncoespasmo intermitente y sibilancias (bronquitis asmática), mientras que otros pacientes con bronquitis, sobre todo fumadores importantes, desarrolla una obstrucción al flujo aéreo crónica, generalmente asociada a enfisema (EPOC).

Patogenia

La característica distintiva de la bronquitis crónica es la hipersecreción de moco, que comienza en las vías respiratorias grandes. Aunque la causa más importante es el tabaquismo, pueden contribuir otros contaminantes aéreos, como el dióxido de azufre y el dióxido de nitrógeno. Estos irritantes ambientales inducen hipertrofia de las glándulas mucosas de la tráquea y los bronquios, así como un marcado aumento de las células caliciformes secretoras de mucina en las superficies epiteliales de los bronquios de menor tamaño y los bronquíolos. Estos irritantes también producen inflamación caracterizada por la infiltración de macrófagos, neutrófilos y linfocitos. A diferencia de lo que sucede en el asma, en la bronquitis crónica no se observan eosinófilos. Aunque la hipersecreción de moco que define este proceso es principalmente reflejo de la afectación de los bronquios de gran calibre, la obstrucción al flujo aéreo en la bronquitis crónica se debe a: 1) la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, inducida por la obstrucción por tapones de moco de la luz bronquiolar, inflamación y fibrosis de la pared bronquiolar, y 2) enfisema simultáneo. En general, se cree que, mientras que la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas *(bronquiolitis crónica)* es un componente importante de la obstrucción temprana y leve al flujo aéreo, la bronquitis crónica con una obstrucción significativa al flujo aéreo casi siempre se complica por enfisema.

Se plantea que muchos de los efectos de los irritantes ambientales sobre el epitelio respiratorio vienen mediados por la liberación local de citocinas, como IL-13 por los linfocitos T y las células linfoides innatas. La transcripción del gen de la mucina en el epitelio bronquial y la producción de la elastasa de los neutrófilos está aumentada como consecuencia de la exposición al humo del tabaco. Con frecuencia hay infección microbiana, aunque tiene una importancia secundaria, principalmente para mantener la inflamación y empeorar los síntomas.

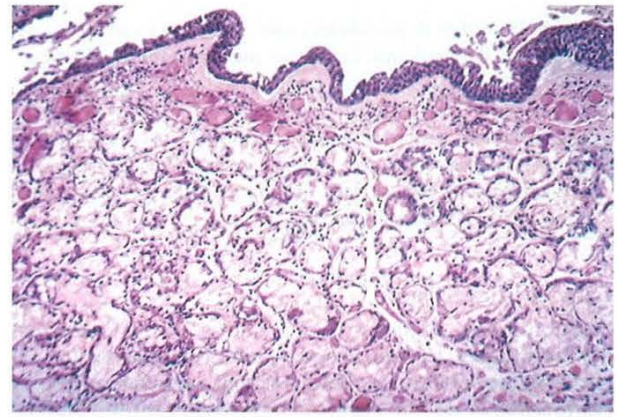


Figura 13.9 Bronquitis crónica. La luz bronquial está arriba. Obsérvense el marcado engrosamiento de la capa de glándulas mucosas (aproximadamente el doble de lo normal) y la metaplasia escamosa del epitelio bronquial. *(Tomado de la colección docente del Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Características clínicas

La evolución de la bronquitis crónica es bastante variable. En algunos pacientes, la tos y la expectoración persisten de forma indefinida sin disfunción ventilatoria, mientras que otros desarrollan una EPOC con obstrucción significativa del flujo caracterizada por hipercapnia, hipoxemia y cianosis. Los pacientes con bronquitis crónica y EPOC tienen frecuentes exacerbaciones, una progresión más rápida de la enfermedad y un pronóstico peor que los que solo tienen enfisema. La enfermedad progresiva se caracteriza por la aparición de hipertensión pulmonar, que a veces produce una insuficiencia cardíaca (v. capítulo 11), infecciones de repetición y, al final, insuficiencia respiratoria.

MORFOLOGÍA

El estudio macroscópico de las piezas revela **hiperemia y tumefacción** de la mucosa de las vías respiratorias mayores por la presencia de líquido de edema y aparece revestida por una capa de **secreciones** mucosas o mucopurulentas. Los bronquios pequeños y los bronquíolos también pueden aparecer llenos de secreciones. La característica diagnóstica de la bronquitis crónica es el **aumento de tamaño de las glándulas secretoras de moco** en la tráquea y los bronquios principales (fig. 13.9). La magnitud de este aumento de tamaño se valora con el cociente entre el grosor de la capa de glándulas submucosas y el de toda la pared bronquial (índice de Reid, que en condiciones normales es de 0,4). En la mucosa bronquial, es frecuente observar un número variable de células inflamatorias, sobre todo linfocitos y macrófagos, pero en ocasiones también neutrófilos entremezclados. Asimismo, aparece una **bronquiolitis crónica** (enfermedad de la las vías respiratorias pequeñas), que se caracteriza por metaplasia de células caliciformes, presencia de tapones mucosos, inflamación y fibrosis. En los casos graves se puede observar una obliteración completa de la luz como consecuencia de la fibrosis **(bronquiolitis obliterante).** La fibrosis submucosa es responsable de la estenosis de la luz y de la obstrucción de las vías respiratorias. Suelen coexistir cambios enfisematosos.

RESUMEN

BRONQUITIS CRÓNICA

- La bronquitis crónica se define como la tos productiva persistente durante al menos 3 meses consecutivos en un período de 2 años.
- El tabaquismo es el factor de riesgo subyacente más importante; también contribuye la contaminación ambiental.
- La obstrucción de las vías respiratorias crónica se debe, principalmente, a la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (bronquiolitis crónica) acompañada de enfisema.
- La histología muestra aumento del tamaño de las glándulas secretoras de moco, metaplasia de células caliciformes y fibrosis de la pared bronquiolar.

booksmedicos.org

Asma

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que provoca episodios repetidos de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, sobre todo por la noche y/o en las primeras horas de la mañana. Las características de este cuadro son una obstrucción intermitente y reversible de las vías respiratorias, inflamación crónica bronquial con eosinófilos, hipertrofia e hiperreactividad del músculo liso bronquial y aumento de la secreción de moco. En ocasiones, un estímulo trivial es suficiente para provocar ataques en los pacientes por la hiperreactividad de las vías respiratorias. Muchas células participan en la respuesta inflamatoria, sobre todo los eosinófilos, los mastocitos, los macrófagos, los linfocitos, los neutrófilos y las células epiteliales. Es importante recordar que la incidencia del asma ha aumentado de forma significativa en los países occidentales en las últimas cuatro décadas. Una explicación de esta tendencia es la *hipótesis de la higiene*, según la cual la falta de exposición a gérmenes infecciosos (y posiblemente gérmenes no patógenos también) en la primera infancia determina defectos en la tolerancia inmunitaria con la consiguiente hiperreactividad inmunitaria en fases posteriores de la vida.

Patogenia

Los principales factores que contribuyen al desarrollo del asma incluyen la predisposición genética a la hipersensibilidad de tipo I (atopia), la inflamación aguda y crónica de las vías respiratorias y la hiperrespuesta bronquial frente a distintos estímulos. El asma puede subclasificarse en *atópica* (evidencia de sensibilización frente a alérgenos) o *no atópica*. En ambos tipos, los episodios de broncoespasmo se pueden desencadenar por diversas exposiciones, como infecciones respiratorias (sobre todo víricas), irritantes transmitidos por vía respiratoria (p. ej., tabaco, humos), aire frío, estrés y ejercicio. También existen patrones de inflamación variables –eosinófila (el más frecuente), neutrófila, inflamatoria mixta y pobre en granulocitos– que se pueden asociar a distintas etiologías, patologías inmunitarias y respuestas al tratamiento.

La atopia clásica se asocia a una activación excesiva de los linfocitos colaboradores de tipo 2 (T_H2). Las citocinas producidas por los linfocitos T_H2 explican la mayor parte de las características del asma atópica: la IL-4 y la IL-13 estimulan la producción de IgE, la IL-5 activa los eosinófilos y la IL-13 también estimula la producción de moco. La IgE recubre los mastocitos submucosos, que cuando se exponen al alérgeno liberan los gránulos que contienen y secretan citocinas y otros mediadores. Los mediadores derivados de los mastocitos producen dos ondas de reacción: una fase inicial (inmediata) y otra tardía (fig. 13.10):

- La *reacción precoz* viene dominada por la broncoconstricción, el aumento de la producción de moco y la vasodilatación. La broncoconstricción viene estimulada por mediadores liberados por los mastocitos, incluida la histamina, la prostaglandina D2 y los leucotrienos LTC4, D4 y E4 y también por vías neurales reflejas.
- La *reacción tardía* es inflamatoria. Los mediadores inflamatorios estimulan la producción de quimiocinas por las células epiteliales (incluida la eotaxina, un potente atrayente químico y activador de los eosinófilos), que fomentan el reclutamiento de los linfocitos T_H2, los eosinófilos y otros leucocitos, lo que amplifica la reacción inflamatoria iniciada por las células inmunitarias residentes.
- Los brotes inflamatorios repetidos producen cambios estructurales en la pared bronquial, que se denominan, en conjunto, *remodelado de las vías respiratorias*. Estos cambios incluyen hipertrofia del músculo liso bronquial y de las glándulas mucosas, aumento de vascularización y depósito de colágeno subepitelial, que puede ocurrir a los pocos años de comenzar los síntomas.

El asma suele afectar a una familia, pero la implicación de la genética en el asma es compleja. Los estudios pangenómicos han identificado una serie de variantes genéticas asociadas al riesgo de sufrir asma, algunas en genes que codifican factores como el receptor de IL-4, claramente implicados en la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, todavía se tiene que determinar la implicación exacta de las variantes genéticas asociadas al asma en el desarrollo de la enfermedad.

Asma atópica

Se trata de la forma más frecuente de asma y es un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE (v. capítulo 5). Suele debutar durante la infancia. Es frecuente encontrar antecedentes de asma y/o atopia en la familia, y el inicio de los ataques de asma suele venir precedido por rinitis alérgica, urticaria o eccema. Los ataques pueden activarse por alérgenos presentes en el polvo, el polen, el pelo de animales o los alimentos y también por infecciones. Una prueba cutánea con el antígeno responsable de la reacción provoca de forma inmediata una reacción bullosa. El asma atópica también se puede diagnosticar mediante la pruebas de radioalergoadsorción sérica (RAST), que permite identificar la presencia de IgE que reconoce alérgenos específicos.

Asma no atópica

Los pacientes con formas no atópicas de asma no tienen evidencias de sensibilización frente a alérgenos y las pruebas cutáneas suelen ser negativas. Los antecedentes familiares de asma son menos frecuentes. Las infecciones respiratorias por virus (p. ej., rinovirus, virus paragripal) y los contaminantes aéreos inhalados (p. ej., dióxido de azufre, ozono, dióxido de nitrógeno) son desencadenantes frecuentes. Se cree que la inflamación inducida por los virus de la mucosa respiratoria reduce el umbral frente a los irritantes de los receptores vagales subepiteliales. Aunque la relación no se comprende bien, los mediadores humorales y celulares finales de la obstrucción de las vías respiratorias (p. ej., eosinófilos) son comunes a las dos variantes del asma, atópica y no atópica, por lo que el tratamiento de ambos cuadros es el mismo.

Asma inducida por fármacos

Varios fármacos provocan asma, entre los cuales el más sorprendente es el ácido acetilsalicílico. Los pacientes con sensibilidad a este compuesto debutan con rinitis de repetición, pólipos nasales, urticaria y broncoespasmo. Se desconoce la patogenia exacta, pero posiblemente implica alguna alteración del metabolismo de las prostaglandinas derivada de la inhibición de la ciclooxigenasa por el ácido acetilsalicílico.

Asma ocupacional

El asma ocupacional puede desencadenarse por el humo (resinas epoxi, plásticos), polvos orgánicos y químicos (madera, algodón, platino), gases (tolueno) y otras sustancias químicas. Los ataques de asma se suelen desarrollar tras una exposición repetida al antígeno incitador.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

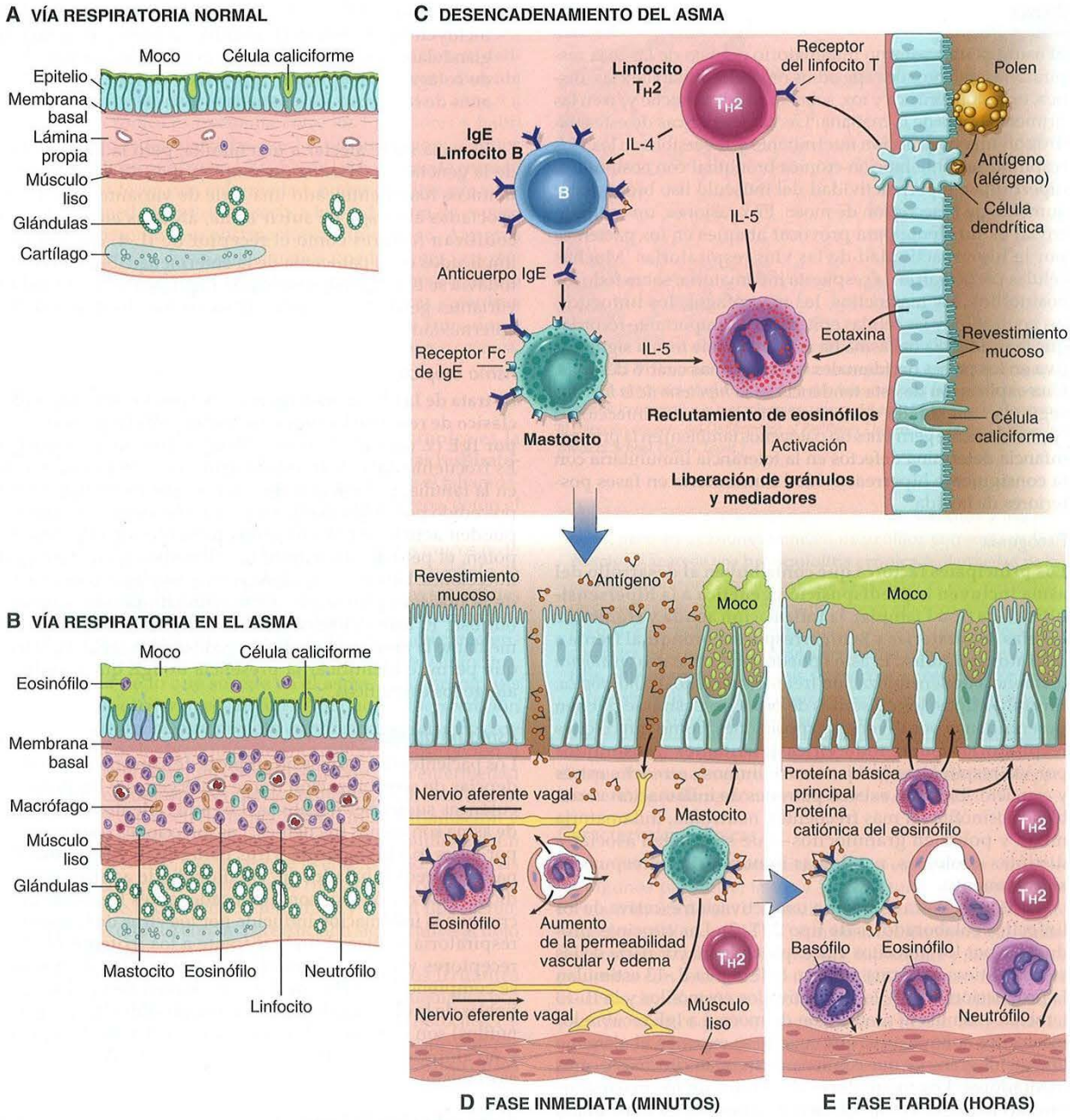


Figura 13.10 (A y B) Comparación de una vía respiratoria normal y otra afectada por asma. La vía respiratoria asmática se caracteriza por la acumulación de moco en la luz bronquial por aumento del número de células caliciformes secretoras de moco en la mucosa e hipertrofia de las glándulas submucosas; intensa inflamación crónica por reclutamiento de eosinófilos, macrófagos y otras células inflamatorias; engrosamiento de la membrana basal e hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas. (C) Los alérgenos inhalados (antígenos) inducen una respuesta dominada por T_H2 que favorece la producción de IgE y el reclutamiento de eosinófilos. (D) Cuando se produce la reexposición al antígeno (Ag), se activa la reacción inmediata por el entrecruzamiento inducido por el Ag de la IgE unida a receptores Fc en los mastocitos. Estas células liberan los mediadores preformados que inducen broncoespasmo, aumentan la permeabilidad vascular y la producción de moco y reclutan leucocitos de forma directa y también por reflejos neuronales. (E) Los leucocitos que acuden al lugar de reacción (neutrófilos, eosinófilos y basófilos; linfocitos y monocitos) liberan mediadores adicionales, que inician la fase tardía del asma. Varios factores liberados por los eosinófilos (p. ej., proteína básica principal, proteína catiónica de los eosinófilos) producen también lesiones en el epitelio.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos del asma se han descrito en personas que fallecen por ataques graves prolongados (estado asmático) y en las muestras de biopsia de la mucosa de personas expuestas a alérgenos. En los casos mortales, los pulmones aparecen distendidos por aire por el atrapamiento del mismo (hiperinsuflación) y pueden aparecer pequeñas áreas de atelectasia. El hallazgo más llamativo es la oclusión de los bronquios y bronquíolos por **tapones de moco** densos y resistentes que contienen remolinos de epitelio desprendido **(espirales de Curschmann).** Se identifican también numerosos eosinófilos y **cristales de Charcot-Leyden** (cristaloides constituidos por la proteína de los eosinófilos galectina 10). En cuanto a la morfología se refiere, otros cambios característicos del asma (v. fig. 13.10B), conocidos en su conjunto como remodelado de las vías respiratorias, son:

- Engrosamiento de la pared de las vías respiratorias.
- Fibrosis por debajo de la membrana basal (fig. 13.11).
- Aumento de la vascularización submucosa.
- Aumento del tamaño de las glándulas submucosas y metaplasia de células caliciformes en el epitelio de las vías respiratorias.
- Hipertrofia y/o hiperplasia del músculo bronquial.

Características clínicas

El ataque de asma se caracteriza por disnea y sibilancias intensas debidas a la broncoconstricción y la formación de tapones de moco, lo que determina atrapamiento aéreo en los espacios aéreos distales con una hiperinsuflación pulmonar progresiva. Habitualmente, las crisis duran desde una hasta varias horas y ceden espontáneamente o con tratamiento. Los intervalos entre las crisis característicamente están libres de dificultad respiratoria, aunque se pueden detectar defectos respiratorios sutiles y persistentes mediante pruebas de función pulmonar. Ocasionalmente, se produce un paroxismo grave que no responde al tratamiento y dura días e incluso semanas *(estado asmático)*. La hipercapnia, la acidosis y la hipoxia grave asociadas pueden ser mortales, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad es más incapacitante que mortal. Los tratamientos convencionales incluyen fármacos antiinflamatorios, sobre todo glucocorticoides, y broncodilatadores, como fármacos β-adrenérgicos e inhibidores de leucotrienos (recuerde que los leucotrienos son potentes broncoconstrictores). Los fármacos que bloquean mediadores inmunitarios específicos, como IL-4 e IL-5, solo aportan beneficios modestos en algunos pacientes, pero no tienen eficacia generalizada, quizá por la heterogeneidad de la enfermedad. Otro abordaje llamado *termoplasia bronquial* consiste en una administración controlada de energía térmica durante la broncoscopia para reducir la masa de músculo liso y la capacidad de respuesta de las vías respiratorias, y se está evaluando en algunos pacientes con asma grave mal controlada.

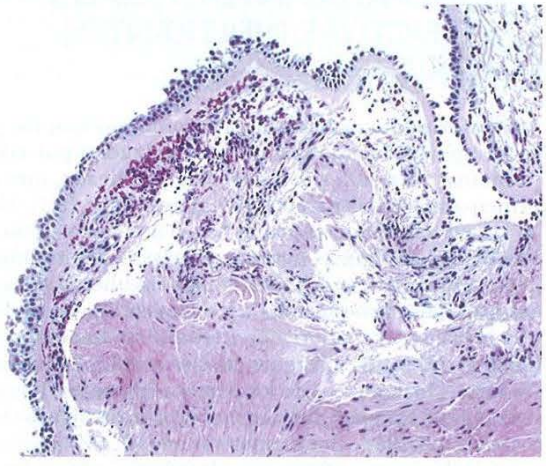


Figura 13.11 Muestra de biopsia bronquial de un paciente asmático con fibrosis por debajo de la membrana basal, inflamación por eosinófilos e hiperplasia del músculo liso.

RESUMEN

ASMA

- El asma se caracteriza por broncoconstricción reversible producida por hiperreactividad de las vías respiratorias frente a diversos estímulos.
- La mayoría de las veces el asma atópica está mediada por una reacción inmunitaria mediada por los linfocitos T_H2 y la IgE frente a alérgenos ambientales, y se caracteriza por las reacciones de fase temprana (inmediata) y tardía. Las citocinas de los linfocitos T_H2 IL-4, IL-5 e IL-13 son mediadoras importantes. La inflamación mediada por células distintas de T_H2 también influye en el asma atópica, aunque su papel se está definiendo.
- Está menos claro cuáles son los desencadenantes del asma no atópica, pero se encuentran infecciones víricas y contaminantes ambientales inhalados, que también pueden provocar asma atópica.
- Los eosinófilos son células inflamatorias clave que se encuentran en todos los subtipos del asma; los productos de los eosinófilos, como la proteína básica principal, son responsables de la lesión de las vías respiratorias.
- El remodelado de las vías respiratorias (engrosamiento de la membrana subbasal e hipertrofia de las glándulas y del músculo liso bronquiales) añade un componente irreversible a la enfermedad obstructiva.

Bronquiectasias

Las bronquiectasias son dilataciones permanentes de los bronquios y bronquíolos producidas por destrucción del músculo liso y del tejido de soporte elástico, normalmente debida o asociada a infecciones necrosantes crónicas. No es una enfermedad primaria ya que siempre es secundaria a una infección u obstrucción persistente producida por diversas enfermedades. Las bronquiectasias dan lugar a un complejo sintomático característico dominado por tos y expectoración de cantidades abundantes de esputo purulento. El diagnóstico depende de la recogida de una historia correcta y de la demostración radiográfica de dilatación bronquial. Entre las enfermedades que predisponen con más frecuencia a bronquiectasias se encuentran las siguientes:

- *Obstrucción bronquial.* Las causas frecuentes son tumores, cuerpos extraños e impactación de moco. En estas situaciones, las bronquiectasias están localizadas en el segmento pulmonar obstruido, aunque también pueden aparecer como complicación del asma tópica y de la bronquitis crónica.
- *Enfermedades congénitas o hereditarias,* por ejemplo:
  - *Fibrosis quística,* en la que aparecen bronquiectasias graves generalizadas por una obstrucción causada por un moco demasiado denso con infecciones secundarias (v. capítulo 7).
  - *Situaciones de inmunodeficiencia,* sobre todo deficiencias de inmunoglobulinas, en las que se suelen desarrollar bronquiectasias localizadas o difusas por infecciones bacterianas de repetición.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- *Discinesia ciliar primaria* (llamada también síndrome del cilio inmóvil). Se trata de un cuadro autosómico recesivo poco frecuente, que se suele asociar a bronquiectasias y esterilidad en los hombres. Se debe a alteraciones hereditarias de los cilios, que alteran la limpieza mucociliar de las vías respiratorias y producen infecciones persistentes.
- La *neumonía necrosante, o supurativa,* particularmente por gérmenes virulentos como *Staphylococcus aureus* o especies de *Klebsiella,* predispone a las bronquiectasias. Las bronquiectasias postuberculosis siguen siendo una causa significativa de morbilidad en zonas endémicas.

Patogenia

Dos procesos interrelacionados contribuyen a las bronquiectasias: obstrucción e infección crónica. Cualquiera de ellas puede actuar como iniciadora. Por ejemplo, la obstrucción producida por un cuerpo extraño altera la eliminación de las secreciones, proporcionando así un terreno fértil para la infección superpuesta. La consiguiente lesión inflamatoria de la pared bronquial y la acumulación de exudados distienden aún más las vías respiratorias, lo que produce una dilatación irreversible. Por el contrario, una infección necrosante persistente de los bronquios o bronquíolos puede determinar una mala eliminación de las secreciones, obstrucción e inflamación con fibrosis peribronquial y tracción sobre los bronquios, que determinan una bronquiectasia florida.

MORFOLOGÍA

La afectación bronquiectásica pulmonar suele afectar a los lóbulos inferiores bilateralmente, en particular a las vías respiratorias más verticales. Cuando los tumores o la aspiración de cuerpos extraños producen bronquiectasias, la afectación puede estar claramente localizada en un único segmento de los pulmones. Habitualmente, la afectación más grave se encuentra en los bronquios y bronquíolos más distales. **Las vías respiratorias pueden estar dilatadas hasta cuatro veces su diámetro habitual** y en el estudio macroscópico se las puede ver casi fuera de las superficies pleurales (fig. 13.12). Por el contrario, en los pulmones normales, los bronquíolos no pueden identificarse a simple vista más allá de un punto situado a 2-3 cm de la pleura.

Los hallazgos histológicos varían con la actividad y la cronicidad de la enfermedad. En el caso activo totalmente desarrollado, un exudado inflamatorio agudo y crónico intenso dentro de las paredes de los bronquios y bronquíolos, y da lugar a la descamación del epitelio de revestimiento y zonas de extensa ulceración. Es típico que se cultive flora mixta del esputo. Los microorganismos habituales incluyen estafilococos, estreptococos, neumococos, gérmenes entéricos, bacterias anaerobias y microaerófilas, y (particularmente en niños) *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa.*

Cuando se produce la curación, el epitelio de revestimiento se puede regenerar completamente; sin embargo, normalmente la lesión no se puede reparar y la dilatación y la cicatrización anómalas persisten. En los casos más crónicos se produce fibrosis de las paredes bronquiales y bronquiolares, y fibrosis peribronquiolar. En algunos casos, la necrosis destruye las paredes bronquiales o bronquiolares lo que da lugar a una cavidad del absceso.

Características clínicas

Las bronquiectasias se caracterizan por tos grave persistente asociada a expectoración de esputo mucopurulento, a veces fétido. Otros síntomas frecuentes incluyen disnea, rinosinusitis y hemoptisis. Los síntomas suelen ser episódicos y se precipitan por infecciones respiratorias altas o por la introducción de nuevos agentes patógenos. Las bronquiectasias graves generalizadas pueden ocasionar importantes defectos ventilatorios obstructivos, con hipoxemia, hipercapnia, hipertensión pulmonar y corazón pulmonar. Sin embargo, los tratamientos actuales han mejorado el pronóstico y las complicaciones graves de las bronquiectasias, como abscesos cerebrales, amiloidosis (v. capítulo 5) y corazón pulmonar, son menos frecuentes ahora de lo que lo eran antes.

Figura 13.12 Bronquiectasias en un paciente con fibrosis quística sometido a una resección pulmonar para trasplante. La superficie de corte del pulmón muestra bronquios muy dilatados, ocupados por moco purulento que se extiende hacia las regiones subpleurales.

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES (RESTRICTIVAS, INFILTRANTES) CRÓNICAS

Las enfermedades intersticiales crónicas son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por fibrosis pulmonar bilateral, con frecuencia parcheada, que afecta principalmente las paredes alveolares (v. fig. 13.1). Muchas de las entidades de este grupo tienen una causa y patogenia desconocidas; algunas tienen un componente intraalveolar además del intersticial. Las neumopatías intersticiales crónicas se clasifican en función de los rasgos clínico-patológicos y la histología característica (tabla 13.2). Sin embargo, se debe recordar que existe un frecuente solapamiento entre los rasgos histológicos de los diversos procesos. Los rasgos histológicos compartidos y la similitud en los signos clínicos, los síntomas, las alteraciones radiológicas y los cambios fisiopatológicos justifican considerarlos un grupo. La característica fundamental de estos trastornos es una reducción de la distensibilidad (pulmones rígidos), lo que se traduce

booksmedicos.org

Tabla 13.2 Principales categorías de neumopatía intersticial crónica

Fibrosante
Neumonía intersticial usual (fibrosis pulmonar idiopática)
Neumonía intersticial inespecífica
Neumonía organizativa criptógena
Asociada a las enfermedades del colágeno vascular
Neumoconiosis
Asociada a los tratamientos (fármacos, radioterapia)
Granulomatosa
Sarcoidosis
Neumonitis por hipersensibilidad
Eosinófila
Síndrome de Loeffler
Alergia relacionada con fármacos
Neumonía eosinófila crónica idiopática
Relacionada con el tabaquismo
Neumonía intersticial descamativa
Bronquiolitis respiratoria

en un aumento notable del esfuerzo para respirar (disnea). Además, las lesiones del epitelio alveolar y los vasos intersticiales ocasionan alteraciones de la relación ventilación-perfusión, con la consiguiente hipoxia. Las radiografías de tórax muestran pequeños nódulos, líneas irregulares o «sombras en vidrio deslustrado». Cuando progresan, los pacientes pueden sufrir una insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* (v. capítulo 11). Cuando están evolucionadas, puede ser difícil determinar la etiología de las enfermedades de base porque todas ellas provocan cicatrización difusa y destrucción evidente del pulmón, que se denomina *pulmón terminal* o *«en panal»*.

Enfermedades fibrosantes

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es un trastorno pulmonar de etiología desconocida que se caracteriza por una fibrosis intersticial progresiva bilateral parcheada. Como su etiología es desconocida, también se denomina *alveolitis fibrosante criptógena.* Los hombres se afectan más que las mujeres y se trata de una enfermedad asociada al envejecimiento, que nunca aparece antes de los 50 años. El patrón radiológico e histológico de fibrosis se denomina *neumonía intersticial usual (NIU),* necesario para diagnosticar una FPI. Es importante recordar que pueden existir cambios patológicos similares en el pulmón en entidades como la asbestosis, las enfermedades del colágeno vascular y otros trastornos. Por tanto, la FPI es un diagnóstico de exclusión.

Patogenia

La fibrosis intersticial que caracteriza a la FPI parece consecuencia de lesiones repetidas con una reparación defectuosa del epitelio alveolar, que suele afectar a un individuo con predisposición genética (fig. 13.13). La causa de esta lesión no está clara y se han propuesto muchos orígenes, incluido el reflujo gastroesofágico crónico. Sin embargo, solo un porcentaje pequeño de los pacientes con reflujo o que se exponen a otros factores ambientales posibles desarrollan una FPI, lo que indica que otros factores deben tener una participación clave. Los datos más relevantes proceden de estudios genéticos. Las mutaciones en la línea germinal que provocan pérdida de la telomerasa se asocian a un aumento del riesgo, lo que sugiere que la senescencia celular contribuye a un fenotipo profibrótico. La relación con el envejecimiento celular también concuerda con que la FPI sea un proceso de adultos mayores, que no suele aparecer antes de los 55 años. Otras asociaciones genéticas también sugieren un defecto primario en las células epiteliales. En concreto, aproximadamente un 35% de los individuos afectados tienen una variante genética del gen *MUC5B* que altera la producción de mucina, mientras que un porcentaje menor presentan mutaciones en la línea germinal de los genes del surfactante. Estos genes solo se expresan en las células epiteliales pulmonares, lo que indica que las alteraciones en estas células pueden ser el factor iniciador principal en la FPI. Se plantea que la reparación epitelial anormal en los focos de lesión e inflamación crónica determina una proliferación exuberante de fibroblastos y miofibroblastos y esto provoca los focos fibroblásticos característicos. Aunque los mecanismos de la fibrosis no se comprenden por completo, algunos datos recientes sugieren una activación excesiva de factores profibróticos, como TGF-β.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, las superficies pleurales del pulmón tienen un aspecto en empedrado debido a la retracción de cicatrices a lo largo de los tabiques interlobulillares. La superficie de corte muestra áreas de fibrosis blanquecinas firmes y elásticas, que afectan principalmente al lóbulo inferior, las regiones subpleurales y los tabiques interlobulillares. Histológicamente, la característica distintiva es la **fibrosis intersticial parcheada,** cuya intensidad es variable (fig. 13.14) y empeora con el tiempo. Las lesiones más tempranas contienen una proliferación fibroblástica exuberante

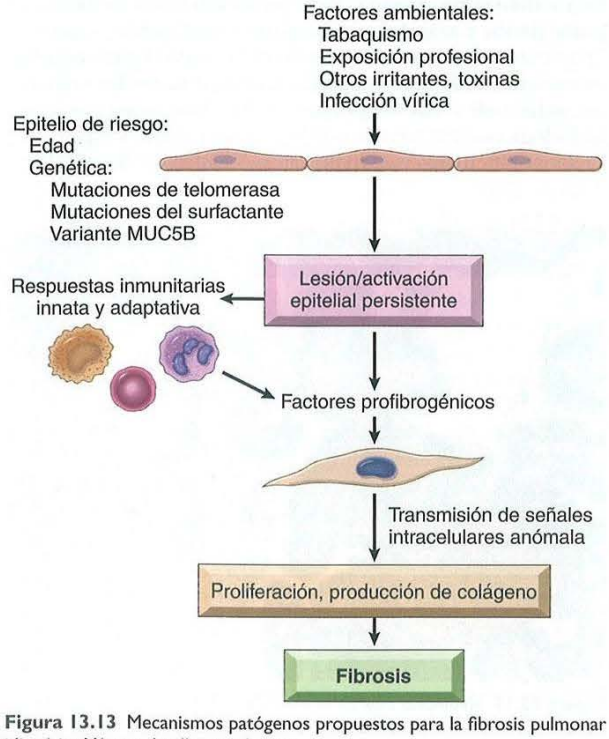


Figura 13.13 Mecanismos patógenos propuestos para la fibrosis pulmonar idiopática. Véanse detalles en el texto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

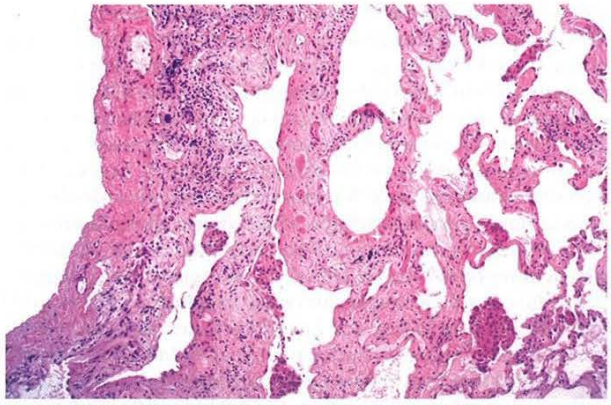


Figura 13.14 Neumonía intersticial usual. La fibrosis, que varía de intensidad, es más pronunciada en la región subpleural.

(focos fibroblásticos) (fig. 13.15). Con el tiempo, estas áreas se hacen más colagenosas y menos celulares. Son bastante comunes las lesiones tempranas y tardías. La fibrosis densa produce el colapso de las paredes alveolares y la formación de espacios quísticos tapizados por neumocitos de tipo II hiperplásicos o por epitelio bronquiolar **(fibrosis en panal).** La inflamación intersticial habitualmente es parcheada y está formada por un infiltrado en los tabiques alveolares, principalmente de linfocitos y algunas células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos. Con frecuencia, se observan cambios hipertensivos pulmonares secundarios (fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media de las arterias pulmonares).

Características clínicas

La FPI se presenta con aparición gradual de tos no productiva y disnea progresiva. La exploración física de la mayor parte de los pacientes muestra unos crepitantes «secos» o «parecidos al velcro» durante la inspiración. En los estadios avanzados de la enfermedad se puede desarrollar cianosis, *cor pulmonale* y edema periférico. Los hallazgos clínicos y radiológicos característicos (fibrosis subpleural y basal, alteraciones reticulares y «panalización») suelen ser diagnósticos.

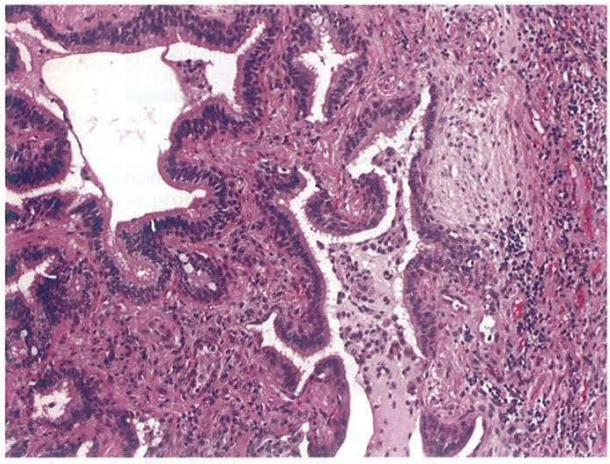


Figura 13.15 Neumonía intersticial usual. Foco fibroblástico con fibras que tienen un trayecto paralelo a la superficie y una matriz extracelular mixoide azulada. Obsérvese el patrón en panal a la *izquierda*.

Los tratamientos antiinflamatorios han resultado poco útiles, lo que confirma que la inflamación tiene una importancia secundaria en la patogenia. Por el contrario, los tratamientos antifibróticos, como el nintedanib, un inhibidor de tirosina cinasa, y la pirfenidona, un inhibidor de TGF-β, han conseguido mejorar el pronóstico en algunos ensayos clínicos y actualmente se ha aprobado su uso en pacientes con FPI. Sin embargo, el pronóstico global sigue siendo malo con una supervivencia de 3-5 años y el único tratamiento definitivo es el trasplante pulmonar.

Otras enfermedades fibrosantes

Otras enfermedades pulmonares poco frecuentes asociadas a fibrosis plantean diagnóstico diferencial con la FPI y algunas deben mencionarse brevemente. Una es la *neumonía intersticial no específica* (NINE). La NINE es una neumopatía intersticial crónica bilateral de etiología desconocida, que (a pesar de su nombre) tiene unas características clínicas, radiológicas e histológicas definidas, incluida la asociación frecuente con las enfermedades del colágeno vascular, como la artritis reumatoide. Es importante reconocer la NINE porque el pronóstico es mucho mejor que el de la FPI. Se caracteriza por una inflamación intersticial crónica de leve a moderada y/o fibrosis parcheada, pero uniforme en las áreas afectadas. Una segunda entidad asociada a fibrosis poco frecuente es la *neumonía criptógena en organización*. Este cuadro debuta con tos y disnea y las radiografías de tórax muestran áreas de consolidación del espacio aéreo parcheadas subpleurales o peribronquiales, que se deben a la existencia de tapones intraalveolares de tejido conjuntivo laxo en organización. Algunos pacientes se recuperan de forma espontánea, mientras que la mayoría necesitan tratamiento, en general con corticoesteroides orales. El diagnóstico diferencial de las enfermedades pulmonares fibrosantes incluye también varios procesos reumatológicos, como la esclerosis sistémica, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, que pueden complicarse con una fibrosis pulmonar difusa.

RESUMEN

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES CRÓNICAS

- La fibrosis intersticial difusa del pulmón produce neumopatías restrictivas que se caracterizan por reducción de la distensibilidad pulmonar y reducción de la FVC. El cociente entre el FEV_1 y la FVC es normal.
- Las enfermedades que producen fibrosis intersticial difusa son heterogéneas. El factor patógeno presente en todas ellas es la lesión de los alvéolos que da lugar a la activación de los macrófagos y liberación de citocinas fibrogénicas, como el TGF-β.
- La FPI es el prototipo de las neumopatías restrictivas. Se caracteriza por fibrosis pulmonar parcheada, focos fibroblásticos y formación de espacios quísticos (pulmón en panal). Este patrón histológico se conoce como neumonía intersticial usual (NIU).

Neumoconiosis

Inicialmente, el término *neumoconiosis* se acuñó para describir trastornos pulmonares producidos por la inhalación de polvos minerales. Esta denominación se ha ampliado para incluir enfermedades inducidas por partículas orgánicas, además de inorgánicas, y algunos expertos también consideran que las enfermedades pulmonares inducidas

booksmedicos.org

Tabla 13.3 Neumopatía inducida por polvo mineral

Agente	Enfermedad	Exposición
Polvo de carbón	Neumoconiosis simple de los trabajadores del carbón: máculas y nódulos Neumoconiosis complicada de los trabajadores del carbón: FMP	Minería del carbón
Sílice	Silicosis	Chorro de arena, canteras, minería, corte de piedra, trabajo en fundición, cerámica
Amianto	Asbestosis, derrames pleurales, placas pleurales o fibrosis difusa; mesotelioma maligno; carcinoma de pulmón y de laringe	Minería, molido y fabricación de minerales y materiales; instalación y retirada de aislamiento

FMP, fibrosis masiva progresiva.

por humos y vapores químicos son neumoconiosis. Las neumoconiosis por polvo mineral –las tres más frecuentes se deben a la inhalación de polvo de carbón, sílice y amianto– normalmente se producen por la exposición en el lugar de trabajo. El amianto es la excepción, ya que con este mineral el aumento del riesgo de cáncer se extiende a los familiares de las personas que trabajan con este material y a otras expuestas fuera del lugar de trabajo. La tabla 13.3 indica las enfermedades asociadas a cada uno de los polvos minerales y las principales industrias en las que la exposición al polvo puede producir enfermedad.

Patogenia

La reacción del pulmón a los polvos minerales depende de muchas variables, como el tamaño, la forma, la solubilidad y la reactividad de las partículas. Por ejemplo, es poco probable que las partículas mayores de 5 a 10 µm alcancen las vías respiratorias distales, mientras que las partículas menores de 0,5 µm entran y salen de los alvéolos, con frecuencia sin que existan un depósito ni una lesión sustanciales. Las partículas que miden de 1 a 5 µm de diámetro son las más peligrosas porque se alojan en las bifurcaciones de las vías respiratorias distales. El polvo de carbón es relativamente inerte, y se deben depositar en los pulmones cantidades grandes antes de que se pueda detectar clínicamente. La sílice, el amianto y el berilio son más reactivos que el polvo de carbón, y producen reacciones fibróticas a concentraciones menores. La mayor parte del polvo inhalado queda atrapado en la capa mucosa y es eliminado rápidamente del pulmón por el movimiento ciliar. Sin embargo, algunas de las partículas quedan impactadas en las bifurcaciones de los conductos alveolares, donde los macrófagos acumulan y captan las partículas atrapadas.

El macrófago alveolar pulmonar es un elemento celular fundamental en el inicio y la perpetuación de la inflamación, la lesión y la fibrosis pulmonar. Tras ser fagocitadas por los macrófagos, muchas partículas activan el inflamasoma e inducen la producción de la citocina proinflamatoria IL-1 y la liberación de otros factores, que inician una respuesta inflamatoria que provoca una proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno. Algunas de las partículas inhaladas pueden llegar a los linfáticos por drenaje directo o dentro de los macrófagos migratorios y, de esta manera, inician una respuesta inmunitaria frente a los componentes de las partículas y/o las proteínas propias que son modificadas por las partículas. Esto, a su vez, hace que la reacción local se amplifique y extienda. El humo de tabaco empeora los efectos de todos los polvos minerales inhalados, especialmente en el caso del amianto.

Neumoconiosis de los trabajadores del carbón

La incidencia de la enfermedad inducida por el polvo del carbón ha disminuido considerablemente gracias a la reducción de polvo en las minas de carbón en todo el mundo. El espectro de hallazgos pulmonares en los mineros es extenso y varía desde la *antracosis asintomática*, en la que se deposita pigmento sin una reacción celular perceptible, hasta la *neumoconiosis de los mineros del carbón (NMC) simple*, en la que los macrófagos se acumulan con una disfunción pulmonar pequeña o nula, hasta la *NMC complicada o fibrosis masiva progresiva (FMP)*, en la que hay fibrosis extensa con deterioro de la función pulmonar (v. tabla 13.3). Aunque las estadísticas varían, parece que menos del 10% de los casos de NMC progresan hasta FMP. Cabe señalar que FMP es un término genérico que se aplica a una reacción fibrosante confluente en el pulmón; puede aparecer como complicación de cualquiera de las neumoconiosis descritas aquí.

Aunque el carbón mineral es, principalmente, carbono, el polvo de las minas de carbón contiene diversos metales en cantidades muy pequeñas, minerales inorgánicos y sílice cristalina. El cociente entre el carbono y los productos químicos minerales contaminantes («calidad del carbón») aumenta desde el carbón bituminoso hasta la antracita; en general, la minería de esta última se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar NMC.

MORFOLOGÍA

La **antracosis pulmonar** es la lesión pulmonar inducida por el carbón más inocua en los mineros de carbón, y también es frecuente entre las personas que viven en ciudades y los fumadores. El pigmento de carbono inhalado es atrapado por los macrófagos alveolares o intersticiales, que después se acumulan en el tejido conjuntivo a lo largo de los linfáticos pulmonares y pleurales, y en los ganglios linfáticos de drenaje.

La **NMC simple** se caracteriza por la presencia de **máculas de carbón** y **nódulos de carbón** más grandes. La mácula de carbón está formada por macrófagos cargados de polvo y pequeñas cantidades de una delicada red de fibras de colágeno. Aunque estas lesiones están dispersas por todo el pulmón, se afectan más los lóbulos superiores y las zonas superiores de los lóbulos inferiores. Con el tiempo, se puede producir **enfisema centrolobulillar.** El enfisema más significativo desde el punto de vista funcional es más frecuente en el Reino Unido y Europa, posiblemente porque en estas zonas la calidad del carbón es mayor que en EE. UU.

La **NMC complicada (FMP)** aparece sobre un fondo de NMC por la confluencia de los nódulos de carbón y, generalmente, se desarrolla durante muchos años. Se caracteriza por cicatrices de color negro mayores de 2 cm, a veces de hasta 10 cm de diámetro mayor que están formadas por colágeno denso y pigmento (fig. 13.16).

Características clínicas

Habitualmente, la NMC es una enfermedad benigna que provoca poco deterioro de la función pulmonar. En los pacientes en los que aparece FMP se produce una disfunción pulmonar progresiva con hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 13.16 Fibrosis masiva progresiva en un minero de carbón. Una gran cantidad de pigmento negro se asocia a fibrosis. *(Tomado de Klatt EC:* Robbins and Cotran atlas of pathology, *ed 2, Elsevier, Philadelphia, p 121.)*

Figura 13.17 Silicosis avanzada en un corte pulmonar. La cicatriz ha contraído el lóbulo superior hasta formar una masa oscura pequeña *(flecha)*. Obsérvese el engrosamiento pleural denso. *(Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

progresión desde la NMC hasta la FMP se ha asociado a diversas variables, como el nivel más alto de exposición al polvo de carbón y la carga de polvo total. Lamentablemente, una vez establecida la FMP tiene tendencia a avanzar, incluso sin una exposición adicional. Después de tener en cuenta el riesgo relacionado con el tabaquismo, no hay aumento de la frecuencia de carcinoma pulmonar en los mineros de carbón, una característica que distingue la NMC de la exposición a la sílice y al amianto (v. más adelante).

Silicosis

La silicosis es actualmente la enfermedad ocupacional crónica más prevalente en el mundo. Está producida por la inhalación de sílice cristalina, sobre todo en contextos laborales. Los trabajadores involucrados en la minería de chorro de arena y roca dura están en un riesgo particularmente alto. La sílice aparece en formas cristalinas y amorfas, pero las cristalinas (incluidos el cuarzo, la cristobalita y la tridimita) son, con mucho, las más tóxicas y fibrogénicas. De ellas, el cuarzo es el que está implicado con más frecuencia en la silicosis. Después de la inhalación, las partículas interactúan con las células epiteliales y los macrófagos. Las partículas de sílice ingeridas activan el inflamasoma y condicionan la posterior liberación de mediadores inflamatorios por los macrófagos pulmonares, incluidos la IL-1, el TNF, la fibronectina, mediadores lipídicos, radicales libres derivados del oxígeno y citocinas fibrogénicas. Cuando se mezcla con otros minerales, el efecto fibrogénico del cuarzo se reduce. Esta situación es frecuente, dado que el cuarzo puro en el entorno laboral es raro. Por eso, los mineros que trabajan con hematita que contiene hierro pueden tener abundante cuarzo en los pulmones, pero solo tienen una neumopatía leve por el efecto protector de la hematita.

MORFOLOGÍA

En las primeras fases, los **nódulos silicóticos** son nódulos minúsculos, apenas palpables, bien delimitados y de color pálido a negro (si hay polvo de carbón) en los campos pulmonares superiores (fig. 13.17). Microscópicamente, el nódulo silicótico muestra **fibras de colágeno hialinizadas dispuestas concéntricamente** alrededor de un centro amorfo. El aspecto «en remolino» de las fibras de colágeno es bastante característico de la silicosis (fig. 13.18). En el estudio de los nódulos con **microscopia con luz polarizada se identifican partículas de sílice débilmen-**

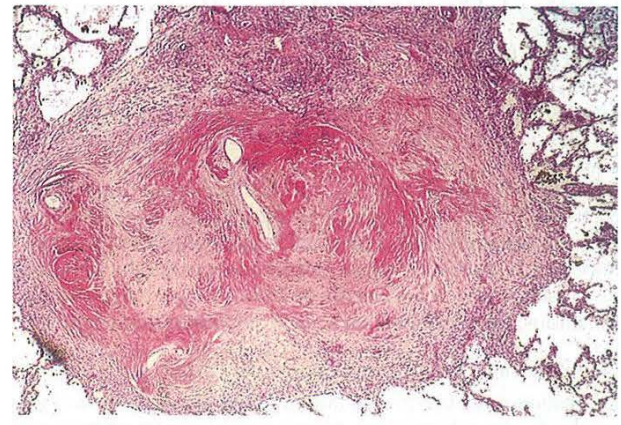


Figura 13.18 Nódulos silicóticos colagenosos confluentes. *(Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

booksmedicos.org

te birrefringentes, principalmente en el centro de los nódulos. A medida que progresa la enfermedad, los nódulos individuales pueden confluir para convertirse en cicatrices colagenosas duras, con progresión posterior hasta FMP. El parénquima pulmonar interpuesto puede estar comprimido o sobreexpandido, y es posible que aparezca un patrón en panal. Las lesiones fibróticas también pueden localizarse en los ganglios linfáticos hiliares y en la pleura.

Características clínicas

Habitualmente, la silicosis se detecta en trabajadores asintomáticos en radiografías de tórax sistemáticas que suelen evidenciar una nodularidad fina en los campos pulmonares superiores. La mayoría de los pacientes no presentan disnea hasta fases tardías de la evolución, después de que aparezca la FMP. Muchos sujetos con FMP presentan hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* como consecuencia de la vasoconstricción inducida por la hipoxia crónica y la destrucción parenquimatosa. La enfermedad es lentamente progresiva y con frecuencia altera la función pulmonar en un grado tal que limita mucho la actividad física. La silicosis se asocia a una mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Se ha propuesto que produce un deterioro de la inmunidad celular, y la sílice cristalina puede inhibir la capacidad de los macrófagos pulmonares de matar las micobacterias fagocitadas. Con frecuencia, los nódulos de la silicotuberculosis tienen una zona central de caseificación. No está clara la relación entre la sílice y el cáncer de pulmón, pero la mayor parte de los estudios indican que la exposición a la sílice se asocia a cierto aumento del riesgo.

Asbestosis y enfermedades relacionadas con el amianto

El amianto es una familia de silicatos hidratados cristalinos con geometría fibrosa. De acuerdo con estudios epidemiológicos, la exposición ocupacional al amianto se asocia a: 1) fibrosis intersticial parenquimatosa *(asbestosis);* 2) placas fibrosas localizadas o, raras veces, fibrosis pleural difusa; 3) derrames pleurales; 4) carcinoma pulmonar; 5) mesotelioma pleural y peritoneal, y 6) carcinoma de laringe. El aumento de la incidencia de cáncer relacionado con el amianto en familiares de trabajadores de este mineral ha alertado al público en general sobre los posibles riesgos del mismo en el ambiente.

Patogenia

Igual que sucede con los cristales de sílice, cuando las fibras de amianto se fagocitan por los macrófagos, activan el inflamasoma y lesionan las membranas del fagolisosoma, estimulando la liberación de factores proinflamatorios y mediadores fibrogénicos. Además de las reacciones pulmonares celulares y fibróticas, el amianto probablemente también actúe como iniciador y promotor tumoral. Algunos de los efectos oncógenos del amianto sobre el mesotelio están mediados por radicales libres reactivos generados por las fibras del mineral, que se localizan preferentemente en el pulmón distal cerca de la capa mesotelial. Sin embargo, no cabe duda de que las sustancias potencialmente tóxicas adsorbidas a las fibras de amianto también contribuyen a la capacidad patógena de estas. Por ejemplo, la adsorción de los carcinógenos del humo de tabaco a las fibras de amianto puede ser la base de la notable sinergia entre el tabaquismo y la aparición de carcinoma pulmonar en trabajadores del amianto.

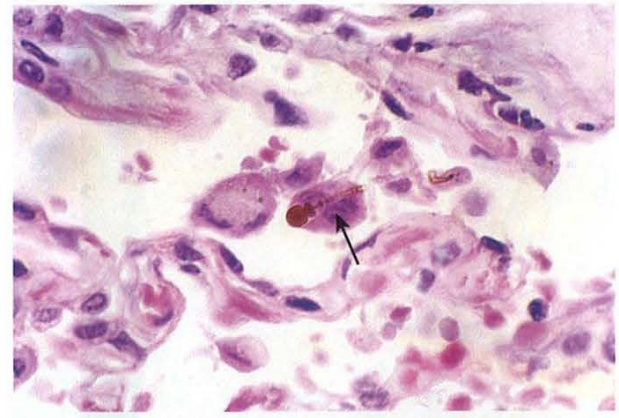


Figura 13.19 Detalle de gran aumento de un cuerpo de amianto que muestra el aspecto arrosariado típico con los extremos engrosados *(flecha).*

MORFOLOGÍA

La asbestosis se caracteriza por una **fibrosis intersticial pulmonar difusa** determinada por la presencia de los **cuerpos de amianto,** que se observan como bastones pardo-dorados, fusiformes o arrosariados con un centro traslúcido. Están constituidos por fibras de amianto revestidas por un material proteináceo que contiene hierro (fig. 13.19). Aparentemente, los cuerpos de amianto se forman cuando los macrófagos tratan de fagocitar las fibras del mismo; la «costra» de hierro deriva de la ferritina de los fagocitos.

A diferencia de lo que sucede en la NMC y la silicosis, la asbestosis se inicia en los lóbulos inferiores debajo de la pleura, aunque, al progresar la fibrosis, se extiende a los lóbulos medio y superiores. La contracción del tejido fibroso distorsiona la arquitectura normal y da lugar a espacios aéreos aumentados de tamaño rodeados por una gruesa pared fibrosa, finalmente las regiones afectadas del pulmón adoptan un patrón en panal. De forma simultánea, se desarrolla fibrosis en la pleura visceral, lo que da lugar a adherencias entre los pulmones y la pared torácica. La cicatrización puede atrapar y provocar la estenosis de las arterias y arteriolas pulmonares, causando así hipertensión pulmonar y *cor pulmonale.*

Las **placas pleurales** son la manifestación más frecuente de la exposición al amianto y se corresponden con placas bien delimitadas de colágeno denso (fig. 13.20), que suelen contener calcio. Se desarrollan con mayor frecuencia en las superficies anterior y posterolateral de la **pleura parietal** y por encima de las cúpulas del diafragma. En menos ocasiones la exposición a este mineral induce derrame pleural o una fibrosis pleural difusa.

Características clínicas

Los hallazgos clínicos de la asbestosis son indistinguibles de los de cualquier otra neumopatía intersticial crónica. Se produce disnea progresiva 10-20 años después de la exposición. Suele acompañarse de tos y producción de esputo. La enfermedad puede permanecer estable o progresar hasta insuficiencia cardíaca congestiva, *cor pulmonale* y muerte. Las placas pleurales suelen ser asintomáticas y en las radiografías aparecen como densidades circunscritas.

Los trabajadores expuestos al amianto desarrollan tanto carcinomas pulmonares como mesoteliomas malignos. El

booksmedicos.org

Figura 13.20 Asbestosis. Una pleura visceral muy engrosada reviste la superficie lateral y diafragmática del pulmón. Obsérvese también la fibrosis intersticial grave que afecta de forma difusa al lóbulo inferior del pulmón.

riesgo de carcinoma pulmonar aumenta aproximadamente cinco veces en trabajadores del amianto; el riesgo relativo de mesotelioma, un tumor muy infrecuente (2-17 casos por cada millón de personas), es más de 1.000 veces mayor. El tabaquismo asociado aumenta mucho el riesgo de presentar carcinoma pulmonar pero no el del mesotelioma. El cáncer pulmonar o pleural asociado a la exposición al amianto tiene un pronóstico particularmente malo.

Enfermedad pulmonar inducida por fármacos y radiación

Los fármacos pueden producir diversas alteraciones, tanto agudas como crónicas, en la estructura y la función del aparato respiratorio. Por ejemplo, *bleomicina,* un antineoplásico, produce neumonitis y fibrosis pulmonar como consecuencia de la toxicidad directa del fármaco y por la estimulación del trasiego de células inflamatorias hacia los alvéolos. La *amiodarona,* un antiarrítmico, también se asocia a neumonitis y fibrosis. La *neumonitis por radiación* es una complicación bien conocida de la radioterapia de tumores pulmonares y otros torácicos. La *neumonitis por radiación aguda,* que suele aparecer de 1 a 6 meses después del tratamiento hasta en el 20% de los pacientes, se manifiesta por fiebre, disnea desproporcionada en relación con el volumen del pulmón irradiado, derrame pleural e infiltrados pulmonares en el lecho pulmonar irradiado. Estos síntomas pueden desaparecer con tratamiento con corticoesteroides o progresar hasta una *neumonitis por radiación crónica,* junto con fibrosis pulmonar.

RESUMEN

NEUMOCONIOSIS

- Entre las neumoconiosis se encuentran un grupo de enfermedades fibrosantes crónicas del pulmón debidas a la exposición a partículas orgánicas e inorgánicas, la mayoría de las veces polvo mineral.
- Los macrófagos alveolares pulmonares tienen una función central en la patogenia de la lesión pulmonar al favorecer la inflamación y producir especies reactivas del oxígeno y citocinas fibrogénicas.
- La enfermedad inducida por el polvo de carbón varía desde una antracosis asintomática, una neumoconiosis de los trabajadores del carbón simple (máculas o nódulos de carbón y enfisema centrolobulillar), hasta una FMP, que se caracteriza por disfunción pulmonar progresiva, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.
- La silicosis es la neumoconiosis más frecuente a escala mundial, y la sílice cristalina (p. ej., cuarzo) es el agente responsable habitual.
- Las manifestaciones de la silicosis varían desde nódulos silicóticos asintomáticos hasta FMP; los pacientes con silicosis también tienen mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Existe controversia sobre la relación entre la exposición a la sílice y el cáncer de pulmón posterior.
- La exposición al amianto se asocia a seis enfermedades: 1) fibrosis intersticial parenquimatosa (asbestosis); 2) placas fibrosas localizadas o, raras veces, fibrosis pleural difusa; 3) derrames pleurales; 4) cáncer de pulmón; 5) mesotelioma pleural y peritoneal, y 6) cáncer de laringe.
- El tabaquismo aumenta el riesgo de presentar cáncer de pulmón en el contexto de exposición al amianto; además, incluso los familiares de los trabajadores expuestos a este mineral tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Enfermedades granulomatosas

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida caracterizada por inflamación granulomatosa no necrosante en muchos tejidos y órganos. Aquí se analiza la presentación de la sarcoidosis como neumopatía restrictiva. Otras enfermedades, como las infecciones micobacterianas y fúngicas, y la beriliosis, a veces producen también granulomas no caseificantes; por tanto, el diagnóstico histológico de sarcoidosis es de exclusión. Aunque la sarcoidosis se puede manifestar de muchas maneras, la principal manifestación inicial, en la mayoría de los casos, es la linfoadenopatía hiliar bilateral, la afectación pulmonar o ambas, visible en las radiografías de tórax. La afectación cutánea y ocular se produce en aproximadamente el 25% de los casos cada una de ellas y, en ocasiones, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.

Epidemiología

La sarcoidosis aparece en todo el mundo, y afecta ambos sexos y a todas las razas y edades. Sin embargo, hay algunas tendencias epidemiológicas interesantes:

- Predilección constante por adultos menores de 40 años de edad.
- Elevada incidencia en poblaciones danesas y suecas, así como en afroamericanos estadounidenses (en los que la frecuencia es 10 veces mayor que en caucásicos estadounidenses).
- Una prevalencia más alta en no fumadores, una asociación que es prácticamente única para la sarcoidosis dentro de las neumopatías.

Etiología y patogenia

Aunque aún no se conoce la etiología de la sarcoidosis, varias líneas de datos indican que es una enfermedad en

booksmedicos.org

la que hay un trastorno de la regulación inmunitaria en personas predispuestas genéticamente que están expuestas a algunos agentes ambientales. A continuación se resume la participación de cada una de estas influencias.

Hay varias alteraciones inmunitarias en la sarcoidosis que indican la aparición de una respuesta celular frente a un antígeno no identificado. El proceso está regulado por los linfocitos T cooperadores CD4+. Estas «pistas» inmunitarias incluyen las siguientes:

- Acumulación intraalveolar e intersticial de linfocitos T_H1 CD4+ con citopenia periférica de linfocitos T.
- Expansión oligoclonal de linfocitos T_H1 CD4+ dentro del pulmón en el análisis de reordenamientos del receptor del linfocito T.
- Aumento de las citocinas T_H1, como IL-2 e interferón γ (IFN-γ), que producen proliferación de los linfocitos T y activación de los macrófagos, respectivamente.
- Aumento de varias citocinas en el entorno local (IL-8, TNF, proteína inflamatoria de los macrófagos 1α) que favorecen el reclutamiento de más linfocitos T y monocitos, y contribuyen a la formación de los granulomas.
- Anergia a los antígenos de las pruebas cutáneas habituales como *Candida* o el derivado proteico purificado (PPD).
- Hipergammaglobulinemia policlonal.
- La acumulación de casos familiares y raciales sugiere la implicación de factores genéticos.

Tras el trasplante pulmonar, la sarcoidosis puede recidivar en los pulmones nuevos al menos en un tercio de los casos, pero sin influencia sobre la supervivencia. Por último, se ha propuesto que varios posibles «antígenos» son el agente que incita la sarcoidosis (p. ej., virus, micobacterias, *Borrelia*, polen), pero no existen pruebas fehacientes que relacionen esta enfermedad con un antígeno o agente infeccioso específico.

MORFOLOGÍA

El rasgo histopatológico básico de la sarcoidosis, independientemente del órgano afectado, es la presencia de **granulomas epitelioides no necrosantes** (fig. 13.21). Esta lesión es una acumulación bien definida y compacta de células epitelioides rodeadas por una zona externa rica en linfocitos T CD4+. No es infrecuente ver células gigantes multinucleadas entremezcladas formadas por la fusión de macrófagos. En etapas tempranas, hay una fina capa de fibroblastos laminados periféricos al granuloma que, con el tiempo, proliferan y depositan colágeno, que sustituye a todo el granuloma por una cicatriz hialinizada. En los granulomas a veces se observan otras dos características microscópicas: 1) **cuerpos de Schaumann,** que son concreciones laminadas formadas por calcio y proteínas, y 2) **cuerpos asteroides,** que son inclusiones estrelladas en el interior de las células gigantes. No es necesaria su presencia para establecer el diagnóstico de sarcoidosis –también pueden aparecer en granulomas de otros orígenes–. Raras veces puede haber focos de necrosis central en los granulomas sarcoides, especialmente en la forma nodular.

Los **pulmones** se afectan en alguna fase de la enfermedad en el 90% de los pacientes. Los granulomas aparecen predominantemente en el intersticio más que a los espacios aéreos, con cierta tendencia a localizarse en el tejido conjuntivo que rodea los bronquíolos y las vénulas pulmonares y en la pleura (distribución «linfangítica»). El lavado broncoalveolar (LBA) contiene abundantes linfocitos T CD4+. En el 5-15% de los pacientes los granulomas, finalmente, son sustituidos por **fibrosis intersticial difusa,** lo que produce un «pulmón en panal».

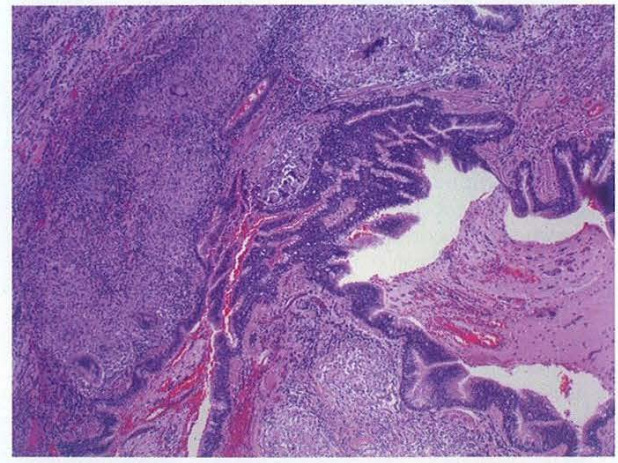


Figura 13.21 Sarcoidosis. Existen granulomas no caseificantes peribronquiales característicos con muchas células gigantes.

Los **ganglios linfáticos hiliares y paratraqueales** intratorácicos están aumentados de tamaño en el 75-90% de los pacientes, y un tercio tiene inicialmente linfoadenopatía periférica. Los ganglios suelen ser indoloros, y tienen una textura firme y elástica. Al contrario que en la tuberculosis, los ganglios linfáticos de la sarcoidosis no están «empastados» (no están adheridos) y no se ulceran.

Se encuentran **lesiones cutáneas** en aproximadamente el 25% de los pacientes. El **eritema nudoso,** que es el dato fundamental de la sarcoidosis aguda, está formado por nódulos elevados, rojos y dolorosos en las caras anteriores de las piernas. Los granulomas sarcoides son infrecuentes en estas lesiones. Por el contrario, también pueden aparecer nódulos subcutáneos indoloros y delimitados en la sarcoidosis, los cuales suelen presentar abundantes granulomas no caseificantes.

La afectación del ojo y de las glándulas lagrimales aparece en aproximadamente un quinto a la mitad de los pacientes. La afectación ocular adopta la forma de **iritis** o **iridociclitis** y puede ser unilateral o bilateral. En consecuencia, pueden aparecer opacidades corneales y glaucoma, y, con menos frecuencia, puede producirse la pérdida total de visión. También se afecta el tracto uveal posterior, con las consiguientes **coroiditis, retinitis** y **afectación del nervio óptico.** Estas lesiones oculares a menudo se acompañan de inflamación de las glándulas lagrimales, con supresión de la formación de lágrimas **(síndrome seco).** Se produce **parotiditis unilateral o bilateral con aumento doloroso del tamaño de las glándulas parótidas** en menos del 10% de los pacientes con sarcoidosis; algunos llegan a presentar xerostomía (sequedad de boca). La afectación uveoparotídea combinada se denomina **síndrome de Mikulicz.**

Macroscópicamente, puede parecer que el **bazo** no está afectado, pero en unas tres cuartas partes de los casos contiene granulomas. En aproximadamente el 10% de los pacientes está aumentado de tamaño clínicamente. El **hígado** presenta lesiones granulomatosas microscópicas, habitualmente en las tríadas portales, con una frecuencia aproximada igual que la del bazo, pero solo un tercio de los pacientes tienen hepatomegalia o alteraciones de la función hepática. Se ha descrito afectación sarcoide de la **médula ósea** hasta en el 40% de los pacientes, aunque raras veces produce manifestaciones graves. A veces hay hipercalcemia con hipercalciuria, que no se relacionan con destrucción ósea, sino que están producidas por aumento de la absorción de calcio secundaria a la producción de vitamina D activa por los macrófagos que forman los granulomas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Características clínicas

En muchos pacientes la enfermedad es totalmente asintomática y se descubre en las radiografías de tórax sistemáticas como una adenopatía hiliar bilateral o un hallazgo casual en la autopsia. En otros, las manifestaciones iniciales pueden ser linfoadenopatía periférica, lesiones cutáneas, afectación ocular, esplenomegalia o hepatomegalia. En aproximadamente dos tercios de los casos sintomáticos gradualmente aparecen síntomas respiratorios (dificultad respiratoria, tos seca o molestia subesternal inespecífica) o síntomas y signos generales (fiebre, astenia, pérdida de peso, anorexia, sudores nocturnos). No existe una prueba diagnóstica definitiva para la sarcoidosis, y para llegar al diagnóstico se necesitan rasgos clínicos y radiológicos compatibles con la enfermedad, se deben descartar otros trastornos con una presentación parecida y se deben identificar granulomas no necrosantes en los tejidos afectados. En concreto, se debería descartar una tuberculosis.

La sarcoidosis tiene una evolución impredecible caracterizada por cronicidad progresiva o períodos de actividad intercalados con remisiones. Estas pueden ser espontáneas o estar inducidas por el tratamiento con corticoides y con frecuencia son permanentes. En conjunto, el 65-70% de los pacientes afectados se recuperan con manifestaciones residuales mínimas o nulas. En el 20% de los casos se produce una disfunción pulmonar o el deterioro visual permanentes. En el 10-15% restante de casos, la mayoría de los pacientes mueren por fibrosis pulmonar progresiva y *cor pulmonale*.

RESUMEN

SARCOIDOSIS

- Enfermedad multisistémica de etiología desconocida; la característica histopatológica diagnóstica es la presencia de granulomas no caseificantes en varios tejidos.
- Entre las alteraciones inmunitarias se encuentran concentraciones elevadas de linfocitos T_H1 CD4+ en el pulmón que secretan citocinas, como IFN-γ.
- Entre las manifestaciones clínicas destacan el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, la afectación ocular (síndrome seco [ojos secos], iritis o iridociclitis), lesiones cutáneas (eritema nudoso, nódulos subcutáneos indoloros) y la afectación visceral (hígado, bazo, médula). Se produce afectación pulmonar en el 90% de los casos, con formación de granulomas y fibrosis intersticial.

Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad es una neumopatía inflamatoria de mecanismo inmunitario que afecta, principalmente, a los alvéolos y, por tanto, con frecuencia se denomina *alveolitis alérgica*. La mayoría de las veces es una enfermedad ocupacional que se debe a una mayor sensibilidad a antígenos inhalados, como los encontrados en el heno mohoso (tabla 13.4). Al contrario que el asma bronquial, en la que los bronquios son el objetivo de la lesión del mecanismo inmunitario, la lesión en la neumonitis por hipersensibilidad se produce en los alvéolos. Por tanto, se manifiesta como una neumopatía predominantemente restrictiva con la disminución típica de la capacidad de difusión, de la distensibilidad pulmonar y del volumen pulmonar total. Las exposiciones profesionales y domésticas son diversas, aunque los síndromes comparten hallazgos clínicos y anatomopatológicos y probablemente tengan una fisiopatología muy similar.

Tabla 13.4 Fuentes de antígenos que producen neumonitis por hipersensibilidad

Fuente de antígeno	Tipos de exposición
Hongos, levaduras	Madera contaminada, humidificadores, circuitos de calefacción central, plantas con musgo de turba
Bacterias	Granjas (pulmón del granjero)
Micobacterias	Líquidos empleados en el manejo de metales, saunas, bañeras de hidromasaje
Pájaros	Palomas, plumas de gaviota, pato, periquitos
Sustancias químicas	Isocianatos (pintura de automóviles), cinc, colorantes

Tomado de Lacasse Y, Girard M, Cormier Y: Recent advances in hypersensitivity pneumonitis, *Chest* 142:208, 2012.

Varios datos indican que la neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad del mecanismo inmunitario:

- Las muestras del LBA muestran de manera constante un aumento del número de linfocitos T CD4+ y CD8+.
- La mayor parte de los pacientes afectados tienen anticuerpos específicos frente al antígeno responsable en el suero.
- Se ha demostrado presencia de complemento e inmunoglobulinas en las paredes vasculares en el estudio con inmunofluorescencia.
- Se encuentran granulomas no necrosantes en los pulmones en dos tercios de los casos.

MORFOLOGÍA

La histopatología de las formas aguda y crónica de neumonitis por hipersensibilidad muestra infiltrados parcheados de células mononucleares en el intersticio pulmonar, con una acentuación peribronquiolar característica. Predominan los linfocitos, aunque también hay células plasmáticas y macrófagos epitelioides. En las formas agudas de la enfermedad también se pueden ver números variables de neutrófilos. Existen **granulomas «laxos» mal conformados** sin necrosis en más de dos tercios de los casos, en general de localización peribronquial (fig. 13.22). En los casos crónicos avanzados, se produce fibrosis intersticial bilateral de predominio en los lóbulos superiores (patrón de NIU).

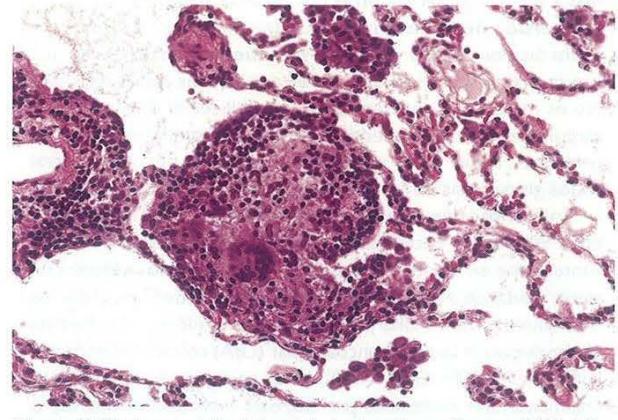


Figura 13.22 Aspecto histológico de la neumonitis por hipersensibilidad. Son típicos los granulomas intersticiales laxos y la inflamación crónica.

booksmedicos.org

Características clínicas

La neumonitis por hipersensibilidad se puede manifestar como una reacción aguda con fiebre, tos, disnea y síntomas generales 4-8 h después de la exposición o como una enfermedad crónica con inicio insidioso con tos, disnea, malestar y pérdida de peso. El diagnóstico de la forma aguda suele ser evidente, debido a la relación temporal de los síntomas y la exposición al antígeno responsable. Si la exposición antigénica finaliza después de los episodios agudos de la enfermedad, se produce la resolución completa de los síntomas pulmonares en un plazo de días. La imposibilidad de retirar el antígeno responsable del entorno produce, finalmente, una neumopatía intersticial crónica irreversible.

Eosinofilia pulmonar

Una serie de trastornos se caracterizan por infiltrados pulmonares ricos en eosinófilos, que se reclutan hacia el pulmón por la liberación local de factores quimiotácticos. Generalmente, estas diversas enfermedades son de origen inmunitario, aunque su etiología no se conoce totalmente. La eosinofilia pulmonar se divide en las categorías siguientes:

- *Neumonía eosinófila aguda con insuficiencia respiratoria,* caracterizada por inicio rápido con fiebre, disnea, hipoxia e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax. El líquido del lavado broncoalveolar suele contener más del 25% de eosinófilos. Hay una rápida respuesta a los corticoesteroides.
- *Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Loeffler),* que se caracteriza por lesiones pulmonares temporales, eosinofilia sanguínea y una evolución clínica benigna. Los tabiques alveolares están engrosados por un infiltrado que contiene eosinófilos y algunas células gigantes.
- *Eosinofilia tropical,* producida por la infección por microfilarias y parásitos helmínticos.
- *Eosinofilia secundaria,* que aparece, por ejemplo, asociada a asma, alergias, fármacos y algunas formas de vasculitis.
- *Neumonía eosinófila crónica idiopática,* caracterizada por agregados de linfocitos y eosinófilos dentro de las paredes de los tabiques y de los espacios alveolares, típicamente en la periferia de los campos pulmonares, y se acompaña de fiebre elevada, sudores nocturnos y disnea. Es un diagnóstico de exclusión, una vez que se han descartado otras causas de eosinofilia pulmonar.

Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo

Además de relacionarse con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el tabaco se asocia a las neumopatías restrictivas o intersticiales. La *neumonía intersticial descamativa (NID)* y la *bronquiolitis respiratoria* son los dos ejemplos relacionados de neumopatía intersticial asociada al tabaquismo. La característica histológica más llamativa de la NID es la acumulación de un gran número de macrófagos que contiene un pigmento marrón pulverulento *(macrófagos del fumador)* en los espacios aéreos (fig. 13.23). Los tabiques alveolares están engrosados por un infiltrado inflamatorio escaso (habitualmente linfocitos), y la fibrosis intersticial, cuando está presente, es leve. Las pruebas de función pulmonar suelen mostrar una leve alteración restrictiva. En general, los pacientes con NID tienen buen pronóstico y una respuesta excelente al tratamiento con corticoides y el abandono del hábito tabáquico; sin embargo, algunos pacientes progresan a pesar del tratamiento. La bronquiolitis respiratoria es una lesión frecuente que se encuentra en fumadores y se caracteriza por la presencia de macrófagos intraluminales pigmentados similares a los de la NID, pero en una distribución «bronquiolar céntrica» (bronquíolos respiratorios de primer y segundo orden). También se observa fibrosis peribronquiolar leve. Al igual que en la NID, los pacientes tienen disnea y tos seca de inicio gradual, y los síntomas desaparecen al abandonar el hábito tabáquico.

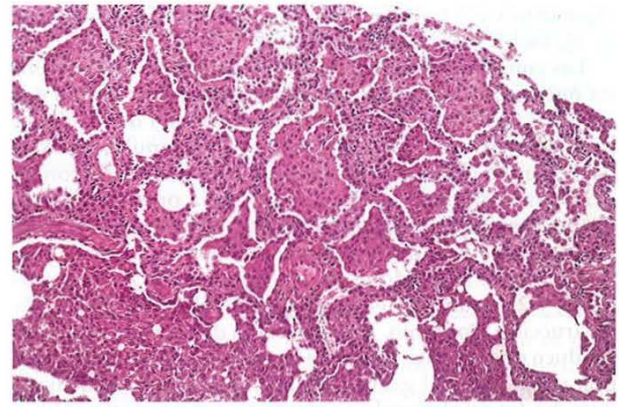


Figura 13.23 Neumonía intersticial descamativa. Acumulación de un gran número de macrófagos dentro de los espacios alveolares con un leve engrosamiento fibroso de los tabiques alveolares.

ENFERMEDADES PULMONARES DE ORIGEN VASCULAR

Embolia, hemorragia e infarto pulmonares

La tromboembolia causa unas 50.000 muertes al año en EE. UU. y aun cuando no sea directamente mortal, a menudo complica la evolución de otras enfermedades. Se desconoce la incidencia verdadera de la embolia pulmonar no mortal. No cabe duda de que algunas se producen fuera del hospital en pacientes ambulatorios, y son pequeñas y clínicamente silentes. Incluso en pacientes hospitalizados, no más de la tercera parte de los casos se diagnostican antes de la muerte. Los datos obtenidos de autopsias en relación con la incidencia de embolia pulmonar varían mucho, desde el 1% en la población hospitalizada general hasta el 30% en pacientes que mueren por quemaduras graves, traumatismos o fracturas.

Los coágulos sanguíneos que ocluyen las arterias pulmonares grandes casi siempre son de origen embólico. Más del 95% de todos los émbolos pulmonares se originan en trombos de las venas profundas grandes de las extremidades inferiores, principalmente los que se extienden y afectan a la vena poplítea y las venas de mayor calibre proximales a ellas. Los factores que predisponen a la trombosis venosa en las piernas se han analizado en el capítulo 4, aunque se deben poner de relieve los factores siguientes: 1) reposo en cama prolongado (particularmente con inmovilización de las piernas); 2) cirugía, especialmente ortopédica, de la rodilla o de la cadera; 3) traumatismo grave (incluidas quemaduras o fracturas múltiples); 4) insuficiencia cardíaca congestiva; 5) mujeres en el período periparto o que toman anticonceptivos orales con elevado contenido en estrógenos; 6) cáncer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diseminado, y 7) trastornos primarios de hipercoagulabilidad (p. ej., factor V Leiden; v. capítulo 4).

Las consecuencias fisiopatológicas de la tromboembolia pulmonar dependen, en gran medida, del tamaño del émbolo, que, a su vez, determina el tamaño de la arteria pulmonar ocluida, y de la situación cardiopulmonar del paciente. La oclusión arterial pulmonar tiene dos consecuencias importantes: 1) aumento de la presión arterial pulmonar por el bloqueo del flujo y, posiblemente, por vasoespasmo producido por mecanismos neurógenos y/o liberación de mediadores (p. ej., tromboxano A_2 y serotonina), y 2) isquemia del parénquima pulmonar distal a la obstrucción. Por tanto, la obstrucción de un vaso principal produce un aumento súbito de la presión arterial pulmonar, una reducción del gasto cardíaco, insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale *agudo*) y, a veces, muerte súbita. Si se ocluyen los vasos de menor calibre, el resultado es menos catastrófico e incluso puede ser silente a nivel clínico. La hipoxemia se desarrolla como resultado de múltiples mecanismos:

- *Perfusión de zonas del pulmón atelectásicas.* El colapso alveolar se produce en las zonas isquémicas debido a una reducción de la producción de surfactante y porque el dolor asociado a la embolia provoca un menor movimiento de la pared torácica.
- La disminución del gasto cardíaco da lugar a un *aumento de la diferencia entre la saturación de oxígeno arterial y venosa.*
- En algunos pacientes se puede producir un *cortocircuito de derecha a izquierda* de la sangre a través de un agujero oval permeable, presente en el 30% de las personas normales.

Se debe recordar que el pulmón es oxigenado no solo por las arterias pulmonares sino también por las bronquiales y, directamente, por el aire de los alvéolos. De hecho, la necrosis isquémica (infarto) es más la excepción que la regla y aparece en tan solo el 10% de los pacientes con tromboembolia. Únicamente se produce si hay compromiso de la función cardíaca o de la circulación bronquial, o si la región del pulmón en situación de riesgo está hipoventilada como consecuencia de una neumopatía subyacente.

MORFOLOGÍA

Las consecuencias de la embolia pulmonar, como se ha señalado, dependen del tamaño de la masa embólica y del estado general de la circulación. Los émbolos grandes impactan en la arteria pulmonar principal o en sus ramas más importantes o descansa sobre la bifurcación en forma de **émbolo en silla de montar** (fig. 13.24). La muerte suele sobrevenir de una forma tan súbita por hipoxia o insuficiencia aguda del lado derecho del corazón (*cor pulmonale* agudo) que no da tiempo a que se produzcan alteraciones morfológicas del pulmón. Los émbolos de menor tamaño quedan impactados en arterias pulmonares de tamaño medio y pequeño. Con una circulación y un flujo arterial bronquial adecuados, se mantiene la vitalidad del parénquima pulmonar, aunque puede producirse una la hemorragia alveolar como consecuencia de la lesión isquémica de las células endoteliales.

Cuando hay un deterioro de la situación cardiovascular, como en la insuficiencia cardíaca congestiva, se produce un **infarto.** Cuanto más periférica sea la oclusión embólica, más probable será que tenga lugar un infarto. Aproximadamente tres cuartas partes de todos los infartos afectan a los lóbulos inferiores y más de la mitad son múltiples. Normalmente, tienen forma de cuña, con la base en la superficie pleural y el vértice señalando hacia el hilio pulmonar.

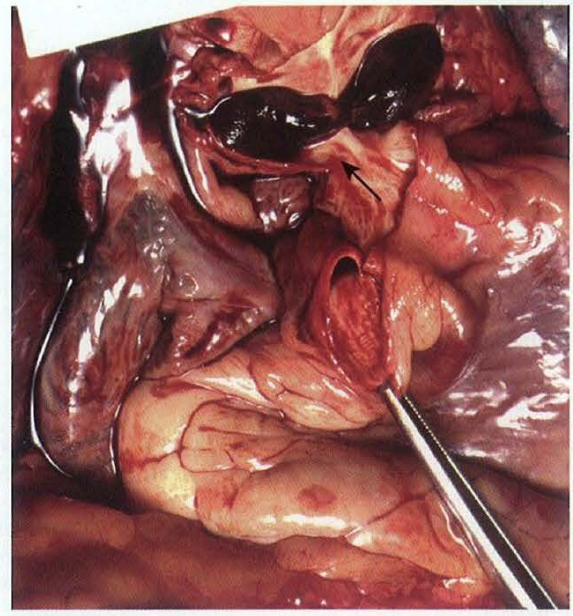


Figura 13.24 Gran émbolo en silla de montar procedente de la vena femoral que descansa sobre las arterias pulmonares principales izquierda y derecha. *(Por cortesía de la Dra. Linda Margraf, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Los infartos pulmonares suelen ser hemorrágicos y aparecer como zonas elevadas de necrosis por coagulación de color rojo azulado en las primeras fases (fig. 13.25). La superficie pleural adyacente con frecuencia está revestida por un exudado fibrinoso. Habitualmente el vaso ocluido se encuentra cerca del vértice de la zona infartada. Los eritrocitos comienzan a lisarse en 48 h, y el infarto se vuelve de color rojo-marrón de forma gradual a medida que se produce hemosiderina. Con el tiempo comienza la sustitución fibrosa en los bordes, en forma de una zona periférica de color gris blancuzco, que termina por convertir el infarto en una cicatriz.

Características clínicas

A continuación, se resumen las consecuencias clínicas de la tromboembolia pulmonar:

- La mayoría (60-80%) son silentes clínicamente porque son pequeñas; la circulación bronquial mantiene la viabilidad

Figura 13.25 Un infarto pulmonar hemorrágico de forma aproximadamente cuneiforme, pequeño y de reciente aparición.

booksmedicos.org

del parénquima pulmonar afectado y la masa embólica se elimina rápidamente por la actividad fibrinolítica.
- En el 5% de los casos se puede producir muerte, insuficiencia cardíaca derecha aguda o colapso cardiovascular (shock) de forma súbita. La embolia pulmonar masiva es una de las pocas causas de muerte literalmente instantánea. Normalmente, estas consecuencias graves se producen cuando se obstruye más del 60% de la vasculatura pulmonar total por un émbolo grande o múltiples émbolos pequeños simultáneos.
- La obstrucción de ramas pulmonares pequeñas o medianas (10-15% de los casos) produce infarto pulmonar si también hay algún elemento de insuficiencia circulatoria. Las personas que tienen un infarto suelen referir disnea.
- En un porcentaje pequeño, aunque importante, de los casos (que representan < 3% de los casos), las «sueltas» repetidas de émbolos provocan hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca crónica derecha y, con el tiempo, esclerosis vascular pulmonar con disnea progresiva.

Las embolias suelen resolverse después de la agresión inicial, porque la actividad fibrinolítica endógena suele conseguir su disolución completa. Sin embargo, cuando hay un factor predisponente subyacente, un émbolo inocuo pequeño puede preceder a uno más grande, y los pacientes que han tenido una embolia pulmonar tienen una probabilidad del 30% de tener un segundo episodio. El tratamiento profiláctico incluye la anticoagulación, la deambulación temprana en los pacientes en el período postoperatorio y posparto, uso de medias elásticas, compresión neumática intermitente de las pantorrillas y ejercicio isométrico de las piernas en sujetos encamados. La anticoagulación está justificada en pacientes de riesgo elevado. Los que presentan embolia pulmonar reciben tratamiento anticoagulante. Aquellos con embolia pulmonar masiva y hemodinámicamente inestables (shock, insuficiencia cardíaca derecha grave) son candidatos a terapia trombolítica.

Existen varias formas de embolia pulmonar no trombótica, poco frecuentes, aunque potencialmente mortales, como la embolia gaseosa, la grasa y la de líquido amniótico (v. capítulo 4). El abuso de drogas por vía intravenosa con frecuencia se asocia a embolia de cuerpos extraños en la microvasculatura pulmonar; la presencia de trisilicato de magnesio (talco) en la mezcla intravenosa provoca una respuesta granulomatosa en el intersticio y en las arterias pulmonares. La afectación del intersticio puede producir fibrosis, mientras que la afectación vascular produce hipertensión pulmonar. Se pueden observar cristales de talco residuales dentro de los granulomas utilizando luz polarizada. Es posible que se produzca una embolia de médula ósea (indicada por la presencia de elementos hematopoyéticos y grasos dentro de una arteria pulmonar) después de un traumatismo masivo y en el contexto de un infarto óseo secundario a anemia drepanocítica.

RESUMEN

EMBOLIA PULMONAR

- Casi todos los trombos grandes de las arterias pulmonares son de origen embólico y, habitualmente, se originan en las venas profundas de la pierna.
- Entre los factores de riesgo se encuentran reposo en cama prolongado, cirugía de rodilla o cadera, traumatismo grave, insuficiencia cardíaca congestiva, uso de anticonceptivos orales (especialmente de aquellos que contienen una cantidad elevada de estrógenos), cáncer diseminado y enfermedades genéticas que producen hipercoagulabilidad.
- La mayor parte de los émbolos (60-80%) son silentes a nivel clínico; una minoría (5% y que típicamente son grandes «émbolos en silla de montar») provocan una insuficiencia cardíaca derecha, shock o muerte súbita, y el resto producen infarto pulmonar.
- El riesgo de recidiva es elevado.

Hipertensión pulmonar

En condiciones normales, la circulación pulmonar es una circulación de baja resistencia y las presiones arteriales pulmonares son de solo, aproximadamente, la octava parte de las sistémicas. **La hipertensión pulmonar (definida por presiones de 25 mmHg o más en reposo) puede deberse a una reducción de la superficie transversal del lecho vascular pulmonar o, con menos frecuencia, a un aumento del flujo vascular pulmonar.** En función de estas características comunes, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado la hipertensión pulmonar en cinco grupos:
- *Hipertensión arterial pulmonar:* un conjunto de trastornos variado que incluye formas hereditarias de hipertensión pulmonar y enfermedades que provocan hipertensión pulmonar por afectación de las arteriolas musculares de pequeño tamaño pulmonares; incluye las enfermedades del tejido conjuntivo, el virus de la inmunodeficiencia humana y las cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha.
- *Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda,* que incluye disfunción sistólica y diastólica y valvulopatías.
- *Hipertensión pulmonar por neumopatías y/o hipoxia,* incluidas EPOC y neumopatías intersticiales.
- *Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia crónica.*
- *Hipertensión pulmonar de mecanismo poco claro o multifactorial.*

Patogenia

Como se deduce de esta clasificación, las causas de la hipertensión pulmonar son diversas. Algunas de las más frecuentes son las siguientes:
- *Neumopatías obstructivas o intersticiales crónicas* (grupo 3). Estos trastornos obliteran los capilares alveolares, aumentando la resistencia al flujo pulmonar y, de forma secundaria, la presión arterial pulmonar.
- *Antecedentes de cardiopatía congénita o adquirida* (grupo 2). Por ejemplo, la estenosis mitral provoca un aumento de la presión de la aurícula izquierda y la vena pulmonar, que se acaba transmitiendo a la vertiente arterial de la vasculatura pulmonar, con la consiguiente hipertensión.
- *Tromboembolia de repetición* (grupo 4). Las embolias pulmonares de repetición pueden ocasionar hipertensión pulmonar porque reducen la superficie transversal funcional del lecho vascular pulmonar, lo que aumenta la resistencia vascular pulmonar.
- *Enfermedades autoinmunitarias* (grupo 1). Varias de estas enfermedades (sobre todo la esclerosis sistémica) afectan a la vasculatura pulmonar y/o el intersticio, con aumento de la resistencia vascular e hipertensión pulmonar.
- *Apnea obstructiva del sueño* (también grupo 3). Se trata de una enfermedad frecuente asociada a la obesidad y la hipoxemia. Actualmente, se acepta que contribuye de forma significativa al desarrollo de hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Con poca frecuencia, se encuentra hipertensión pulmonar en pacientes en los que se descartan todas las causas conocidas; esta situación se llama *hipertensión arterial pulmonar idiopática*. Sin embargo, este nombre induce a error porque hasta un 80% de estas formas de hipertensión pulmonar «idiopática» (que en ocasiones se llama también *hipertensión pulmonar primaria*) tienen una base genética y se heredan en las familias como un rasgo autosómico dominante. En estas familias, la penetrancia es incompleta y solo un 10-20% de los familiares desarrollan una enfermedad franca. Como sucede con frecuencia, el estudio de la base molecular de una variante familiar poco frecuente de enfermedad ha aportado información novedosa sobre la patogenia, en este caso porque ha permitido determinar la implicación de la vía de transmisión de señales de la proteína morfógena ósea (BMP). Se encuentran mutaciones en la línea germinal con inactivación del receptor 2 de esta proteína (BMPR2) en un 75% de los casos de hipertensión pulmonar familiares y un 25% de los casos esporádicos. De forma más reciente, se han identificado también mutaciones en otros genes implicados en la vía BMPR2 en los pacientes afectados. Se tienen que establecer todavía los detalles, pero parece que los defectos de la vía de transmisión de señales de BMPR2 producen una disfunción del endotelio y proliferación de las células musculares lisas vasculares de los vasos pulmonares. Dado que solo un 10-20% de los pacientes con mutaciones de *BMPR2* desarrollan la enfermedad, es probable que otros genes modificadores y/o estímulos ambientales contribuyan también a la patogenia de este trastorno.

MORFOLOGÍA

Independientemente de la etiología, todas las variantes de hipertensión pulmonar **se asocian a hipertrofia de la media de las arterias musculares y elásticas pulmonares, ateroesclerosis de la arteria pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho.** La presencia de trombos en organización o recanalizados sugiere una embolia pulmonar repetida como posible causa del cuadro y la coexistencia de fibrosis pulmonar difusa o enfisema grave y bronquitis crónica orienta a la hipoxia crónica como acontecimiento inicial. Los cambios vasculares pueden afectar a todo el árbol arterial, desde las arterias pulmonares principales a las arteriolas (fig. 13.26). En los casos graves, se forman depósitos de ateroma en la arteria pulmonar y sus ramas principales. Las arteriolas y las arterias pequeñas son las más afectadas por la hipertrofia de la media y la fibrosis intimal, que en ocasiones estenosan la luz hasta convertirlas en canales puntiformes. Un cambio patológico infrecuente, pero característico, es la **lesión plexiforme,** que recibe este nombre porque se forma un penacho de capilares, que generan una red o trama que ocupa la luz de las arterias pequeñas de pared delgada dilatadas y puede extenderse fuera del vaso.

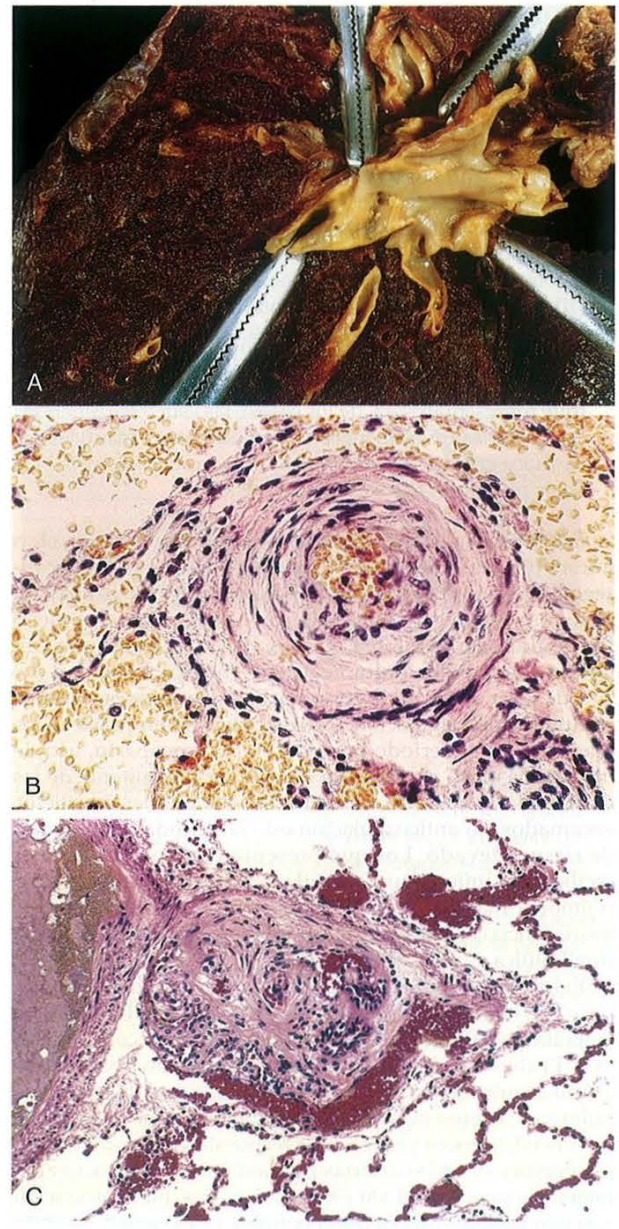


Figura 13.26 Cambios vasculares en la hipertensión pulmonar. (A) Formación de ateroma, alteración que habitualmente está limitada a las grandes arterias pulmonares. (B) Marcada hipertrofia de la media. (C) Lesión plexiforme característica de la hipertensión pulmonar avanzada, que se observa en las arterias pequeñas.

Características clínicas

La hipertensión pulmonar produce síntomas cuando la enfermedad está evolucionada. La hipertensión pulmonar idiopática es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años y en ocasiones afecta a niños pequeños. Las características de presentación suelen ser disnea y fatiga, pero algunos pacientes presentan un dolor torácico anginoso. Con el tiempo, aparecen dificultad respiratoria, cianosis e hipertrofia ventricular derecha y se produce la muerte por corazón pulmonar descompensado, a menudo con una tromboembolia y neumonía superpuesta, en 2-5 años en un 80% de los pacientes.

Las opciones terapéuticas dependen de la causa de base. En las formas secundarias de la enfermedad, el tratamiento trata de controlar el estímulo inicial (p. ej., enfermedad tromboembólica o hipoxemia). Se han empleado diversos vasodilatadores con resultados variables en los pacientes con enfermedad de grupo 1 o enfermedad refractaria de otros grupos. El trasplante pulmonar es el tratamiento definitivo en pacientes seleccionados.

booksmedicos.org

Síndromes de hemorragia alveolar difusa

La hemorragia pulmonar es una complicación espectacular de algunas neumopatías intersticiales. Dentro de estos denominados «síndromes de hemorragia pulmonar» están los siguientes: 1) síndrome de Goodpasture; 2) hemosiderosis pulmonar idiopática, y 3) granulomatosis con polivasculitis.

Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente en la que las lesiones pulmonares y renales se deben a autoanticuerpos circulantes frente a determinados dominios del colágeno de tipo IV intrínsecos de las membranas basales de los alvéolos pulmonares y los glomérulos renales. Los anticuerpos desencadenan la destrucción e inflamación de las membranas basales de los alvéolos pulmonares y los glomérulos renales, originando una *neumonitis intersticial hemorrágica necrosante* y una *glomerulonefritis rápidamente progresiva*.

MORFOLOGÍA

Los pulmones son pesados y tienen áreas de consolidación de color pardo-rojizo secundarias a la **hemorragia alveolar difusa.** El estudio microscópico muestra necrosis focal de la pared alveolar asociada a hemorragia intraalveolar, engrosamiento fibroso de los tabiques e hipertrofia de los neumocitos de tipo II. Hay abundante **hemosiderina** a causa de episodios previos de sangrado (fig. 13.27). El característico **patrón lineal de depósito de inmunoglobulinas** (en general, IgG, pero en ocasiones IgA o IgM) es el dato diagnóstico clave en la biopsia renal (v. capítulo 14), pero también se puede observar en los tabiques alveolares.

La mayor parte de los casos del síndrome de Goodpasture afectan a pacientes adolescentes o en la tercera década de la vida. A diferencia de lo que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, predomina en hombres. La mayoría de los casos aparecen en fumadores activos. La plasmaféresis y el tratamiento inmunodepresor han mejorado mucho el pronóstico, que en el pasado era malo. El intercambio del plasma elimina los anticuerpos responsables, y los fármacos inmunodepresores inhiben la producción de anticuerpos. En la nefropatía grave, finalmente, es necesario el trasplante renal.

Granulomatosis y polivasculitis

Más del 80% de los pacientes con granulomatosis y polivasculitis (GPV; anteriormente *granulomatosis de Wegener*) desarrollan manifestaciones pulmonares o respiratorias altas en algún momento de su evolución. Se describe en el capítulo 10. Aquí se resumen las características pulmonares más llamativas. Las lesiones pulmonares se caracterizan por una combinación de vasculitis («angitis») necrosante e inflamación granulomatosa necrosante parenquimatosa. Los signos y síntomas se relacionan con la afectación de las vías respiratorias altas (sinusitis crónica, epistaxis, perforación nasal) y los pulmones (tos, hemoptisis, dolor torácico). Se encuentran anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilo (ANCA-PR3) en casi un 95% de los casos (v. capítulo 10).

INFECCIONES PULMONARES

Las infecciones pulmonares en forma de neumonía son responsables de una sexta parte de las muertes en EE. UU. La neumonía se puede definir en sentido amplio como cualquier infección pulmonar. Normalmente, el parénquima pulmonar es estéril por la presencia de un gran número de mecanismos defensivos inmunitarios y no inmunitarios de alta eficacia que se distribuyen por todo el aparato respiratorio, desde la nasofaringe a los alvéolos (fig. 13.28). La vulnerabilidad de los pulmones a las infecciones a pesar de estas defensas no es sorprendente, dado que: 1) muchos microbios se transportan por el aire y se inhalan con facilidad al pulmón; 2) la flora nasofaríngea se aspira de forma regular durante el sueño, incluso en personas sanas, y 3) las enfermedades pulmonares suelen reducir las defensas inmunitarias locales.

La importancia de la defensa inmunitaria en la prevención de las infecciones pulmonares se pone de manifiesto por los pacientes que tienen defectos hereditarios o adquiridos de la inmunidad innata (incluidos los defectos del complemento y de los neutrófilos) o adaptativa (p. ej., inmunodeficiencia humoral), todos los cuales causan un aumento de la incidencia de infecciones por bacterias piógenas. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones de MYD88, una proteína adaptadora necesaria para la transmisión de señales por los receptores de tipo *Toll*, son extremadamente sensibles a las infecciones graves necrosantes por neumococos, mientras

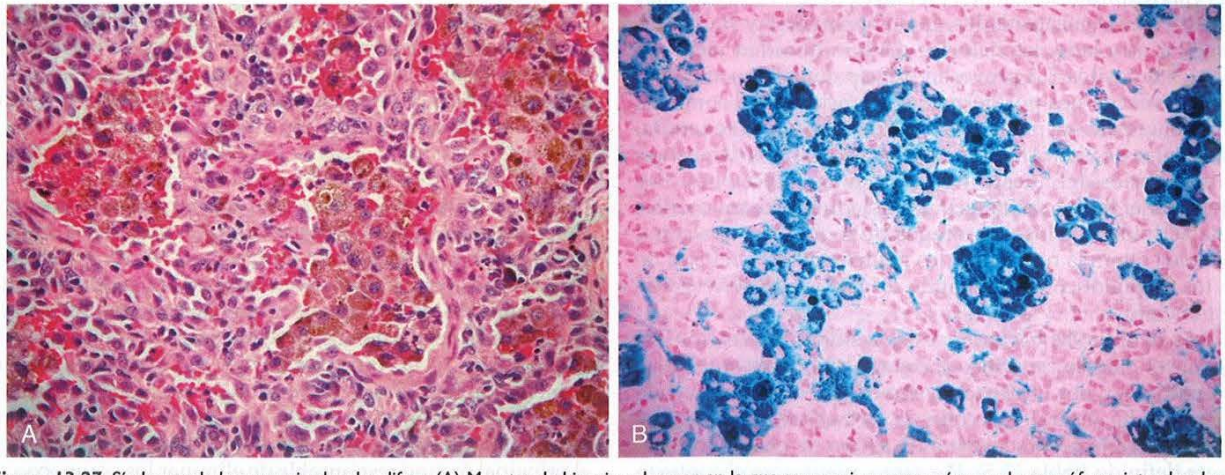


Figura 13.27 Síndrome de hemorragia alveolar difusa. (A) Muestra de biopsia pulmonar en la que se aprecia un gran número de macrófagos intraalveolares cargados de hemosiderina sobre un fondo de tabiques fibrosos engrosados. (B) El tejido se ha teñido con azul de Prusia, una tinción de hierro que pone de relieve la abundante hemosiderina intracelular. *(Tomado de la colección docente del Department of Pathology, Children's Medical Center, Dallas, Texas.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

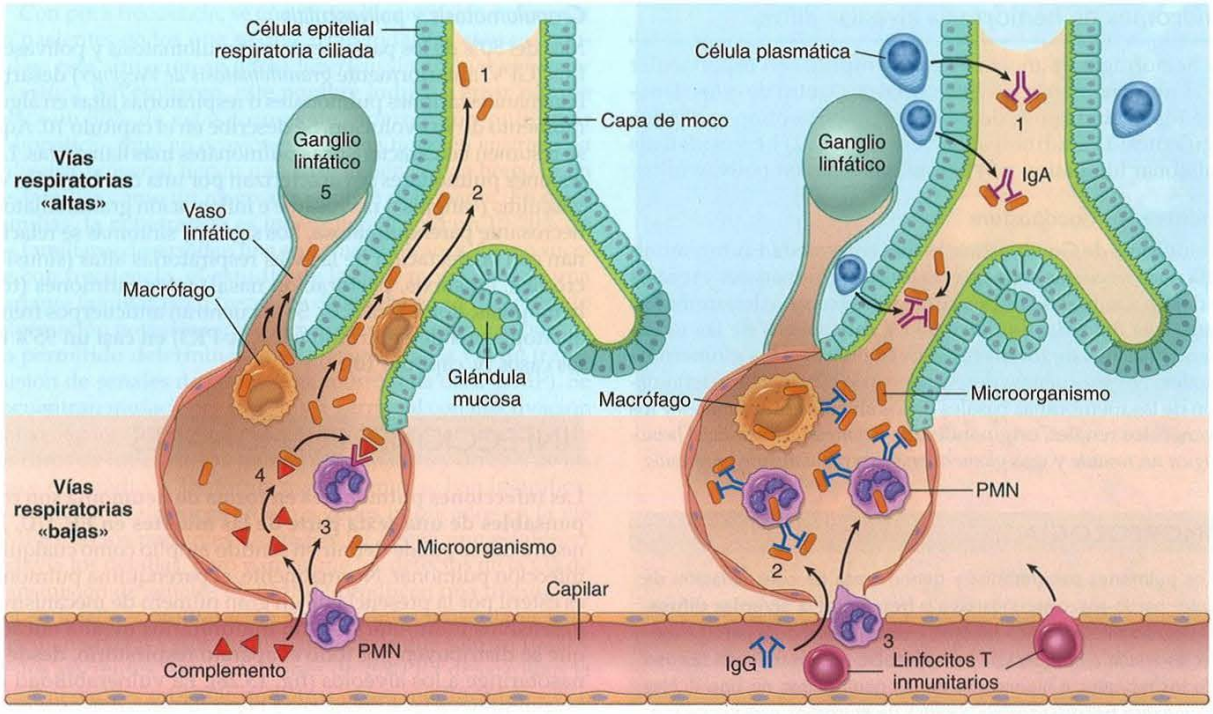


Figura 13.28 Mecanismos de defensa pulmonares. (A) Defensas innatas contra la infección. *1*. En el pulmón normal, la eliminación de los microorganismos microbianos depende del atrapamiento en la capa de moco y de su eliminación por el elevador mucociliar. 2. La fagocitosis por los macrófagos alveolares que puede matar y degradar microorganismos y eliminarlos de los espacios aéreos al migrar hacia el elevador mucociliar. *3*. La fagocitosis y muerte por los neutrófilos reclutados por los factores de los macrófagos. *4*. El complemento puede entrar en los alvéolos y ser activado por la vía alternativa para producir la opsonina C3b que potencia la fagocitosis. *5*. Los gérmenes, incluidos los que han sido ingeridos por los fagocitos, pueden llegar a los ganglios linfáticos de drenaje para iniciar las respuestas inmunitarias. (B) Otros mecanismos actúan después del desarrollo de la inmunidad adaptativa. *1*. La IgA secretada puede bloquear la unión de los microorganismos al epitelio en las vías respiratorias altas. 2. En las vías respiratorias bajas hay anticuerpos séricos (IgM, IgG) en el líquido que reviste los alvéolos y activan el complemento con más eficiencia por la vía clásica, lo que permite obtener C3b *(no se muestra)*. Además, la IgG es una opsonina. *3*. La acumulación de linfocitos T inmunitarios es importante para controlar las infecciones por virus y por otros microorganismos intracelulares. *PMN*, neutrófilo.

que los pacientes con defectos congénitos en la producción de IgA (la principal inmunoglobulina de las secreciones de las vías respiratorias) tienen un mayor riesgo de neumonías por gérmenes encapsulados, como neumococo y *H. influenzae*. Por otro lado, los defectos de la inmunidad mediada por los linfocitos T_H1 provocan principalmente un aumento de las infecciones por gérmenes intracelulares, como las micobacterias atípicas. Con mucha mayor frecuencia, las formas de vida interfieren en los mecanismos defensivos inmunitarios del huésped y facilitan las infecciones. Por ejemplo, el humo del tabaco altera la limpieza mucociliar y la actividad de los macrófagos pulmonares y el alcohol también altera la función de los neutrófilos y los reflejos de la tos y epiglótico (aumentando de este modo el riesgo de aspiración).

Las neumonías bacterianas se clasifican en función del agente etiológico específico y, cuando no se consigue aislar un patógeno, por la situación clínica en que se produce la infección. En general, se reconocen varias situaciones clínicas distintas, cada una asociada a un grupo de patógenos bastante definido (tabla 13.5). Por tanto, plantearse el contexto clínico es útil a la hora de elegir un tratamiento antimicrobiano empírico.

Neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad

Las neumonías bacterianas suelen producirse después de una infección vírica de las vías respiratorias altas. *S. pneumoniae* (o neumococo) es la causa más frecuente de neumonía aguda adquirida en la comunidad, seguida de otros patógenos relativamente frecuentes.

Streptococcus pneumoniae

Las infecciones por neumococo ocurren con mayor frecuencia en dos situaciones clínicas: 1) enfermedades crónicas, como insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC o diabetes, y 2) defectos congénitos o adquiridos de la producción de inmunoglobulinas (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]). Además, la reducción o ausencia de función del bazo (p. ej., drepanocitosis o tras la esplenectomía) aumenta de forma muy importante el riesgo de sufrir una sepsis masiva por neumococo. Recordará que el bazo contiene la mayor colección de macrófagos del organismo y es el principal órgano responsable de eliminar los neumococos. El bazo también es un órgano importante para la producción de anticuerpos contra los polisacáridos, que son los

booksmedicos.org

Tabla 13.5 Síndromes de neumonía y patógenos implicados

Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Staphylococcus aureus
Legionella pneumophila
Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae) y especies de *Pseudomonas*
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae
Coxiella burnetii (fiebre Q)
Neumonía vírica adquirida en la comunidad
Virus sincitial respiratorio, metaneumovirus humano, virus paragripal (niños), virus de la gripe de tipos A y B (adultos), adenovirus (reclutas militares)
Neumonía nosocomial
Bacilos gramnegativos de la familia de las *Enterobacteriaceae* (especies de *Klebsiella, Serratia marcescens, Escherichia coli*) y especies de *Pseudomonas*
S. aureus (habitualmente resistente a meticilina)
Neumonía por aspiración
Flora oral anaerobia *(Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus)*, mezclada con bacterias aerobias (*S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*)
Neumonía crónica
Nocardia
Actinomyces
Granulomatosa: *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas, *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis*
Neumonía necrosante y absceso pulmonar
Bacterias anaerobias (muy frecuentes), con o sin infección aerobia mixta
S. aureus, K. pneumoniae, Streptococcus pyogenes y neumococo de tipo 3 (infrecuente)
Neumonía en el paciente inmunodeprimido
Citomegalovirus
Pneumocystis jiroveci
Complejo *Mycobacterium avium* (MAC)
Aspergilosis invasiva
Candidiasis invasiva
Gérmenes bacterianos, víricos y fúngicos «habituales» (anteriormente enumerados)

anticuerpos protectores dominantes frente a las bacterias encapsuladas.

La presencia de numerosos neutrófilos en el esputo que contienen diplococos grampositivos en forma de lanceta típicos apoya el diagnóstico de neumonía neumocócica, pero se debe recordar que *S. pneumoniae* es parte de la flora endógena en un 20% de los adultos y por eso se pueden obtener resultados falsos positivos. El aislamiento de los neumococos en los hemocultivos es más específico, pero menos sensible (en la fase precoz de la enfermedad solo un 20-30% de los pacientes tienen un hemocultivo positivo). Las vacunas frente a los neumococos que contienen polisacáridos capsulares de los serotipos más frecuentes se pueden emplear en los pacientes con alto riesgo de sepsis por este germen.

Haemophilus influenzae

Las formas tanto encapsuladas como no encapsuladas de *H. influenzae* son causas importantes de neumonías adquiridas en la comunidad. Las primeras pueden producir una forma particularmente grave de neumonía en niños, con frecuencia después de una infección respiratoria vírica. Entre los adultos con riesgo de desarrollar la infección se encuentran los que tienen enfermedades pulmonares crónicas, como bronquitis crónica, fibrosis quística y bronquiectasias. *H. influenzae* es la causa bacteriana más frecuente de exacerbación aguda de la EPOC. En el pasado, *H. influenzae* encapsulado de tipo b era una causa importante de supraglotitis y meningitis supurativa en niños, aunque la vacunación infantil contra este germen ha reducido significativamente el riesgo.

Moraxella catarrhalis

Cada vez se reconoce más *M. catarrhalis* como causa de neumonía bacteriana, especialmente en ancianos. Es la segunda causa bacteriana más frecuente de exacerbación aguda de la EPOC en adultos. Junto con *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, *M. catarrhalis* es una de las tres causas más frecuentes de otitis media (infección del oído medio) en niños.

Staphylococcus aureus

S. aureus es una causa importante de neumonía bacteriana secundaria en niños y adultos sanos después de enfermedades respiratorias víricas (p. ej., sarampión en niños y gripe tanto en niños como en adultos). La neumonía estafilocócica se asocia a una elevada incidencia de complicaciones, como absceso pulmonar y empiema. La neumonía estafilocócica que aparece asociada a una endocarditis estafilocócica del hemicardio derecho es una complicación grave de la drogadicción por vía intravenosa. También es una causa importante de neumonía nosocomial (v. más adelante).

Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae es la causa más frecuente de neumonía por bacterias gramnegativas. Con frecuencia afecta a personas debilitadas y malnutridas, particularmente *alcohólicos crónicos*. Es característico un esputo espeso y gelatinoso, porque el germen produce un polisacárido capsular viscoso abundante, que puede ser difícil de expectorar por el paciente.

Pseudomonas aeruginosa

Aunque se analiza aquí con los patógenos adquiridos en la comunidad, debido a su asociación con las infecciones que se producen en la fibrosis quística, la infección por *P. aeruginosa* se observa con más frecuencia en contextos nosocomiales (v. más adelante). La neumonía por *Pseudomonas* también es frecuente en personas con neutropenia, habitualmente de forma secundaria a la quimioterapia, en víctimas de quemaduras extensas y en pacientes que precisan ventilación mecánica. *P. aeruginosa* tiende a invadir los vasos sanguíneos en el punto de infección, con la consiguiente propagación extrapulmonar; la bacteriemia por *Pseudomonas* es una enfermedad fulminante y la muerte, con frecuencia, se produce en pocos días. El estudio histológico muestra gérmenes que invaden las paredes de los vasos necróticos (vasculitis por *Pseudomonas*), con la consiguiente necrosis coagulativa secundaria del parénquima pulmonar.

Legionella pneumophila

L. pneumophila es el agente causal de la enfermedad de los legionarios, un epónimo de las formas epidémica y esporádica de la neumonía producida por este germen. La fiebre de Pontiac es una infección autolimitada del aparato respiratorio superior producida por *L. pneumophila*, sin síntomas neumónicos. *L. pneumophila* prolifera en entornos acuáticos artificiales, como torres de enfriamiento de agua y dentro de los sistemas de canalización de los suministros de agua doméstica (potable). Se cree que el modo de transmisión es la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inhalación de los gérmenes en forma de aerosol o la aspiración de agua potable contaminada. La neumonía por *Legionella* es frecuente en personas con algunas enfermedades predisponentes, como cardiopatías, nefropatías, o enfermedades inmunitarias o hematológicas. Los receptores de trasplantes de órganos son particularmente susceptibles. La neumonía por *Legionella* puede ser bastante grave, con frecuencia precisa ingreso hospitalario y tiene una tasa de letalidad del 30-50% entre las personas inmunodeprimidas. El diagnóstico rápido se ve facilitado por la demostración de los antígenos de *Legionella* en la orina o por una prueba positiva de anticuerpos fluorescentes en muestras de esputo; el cultivo sigue siendo el método diagnóstico de referencia. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se pueden utilizar en las secreciones bronquiales en los casos atípicos.

Mycoplasma pneumoniae

Las infecciones por *Mycoplasma* son particularmente frecuentes en niños y adultos jóvenes. Aparecen de forma esporádica o como epidemias locales en comunidades cerradas (colegios, campamentos militares, prisiones). Se dispone de pruebas para los antígenos de *Mycoplasma* y determinación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el ADN del mismo.

Figura 13.30 Neumonía lobular con hepatización gris. El lóbulo inferior tiene una consolidación uniforme.

MORFOLOGÍA

La neumonía bacteriana sigue dos patrones de distribución anatómica: bronconeumonía lobulillar y neumonía lobular (fig. 13.29). En el ámbito de las neumonías, el término «consolidación», que se emplea con frecuencia, se refiere a una «solidificación» del pulmón por la sustitución de aire alveolar por exudado. La consolidación parcheada de los pulmones predomina en la **bronconeumonía,** mientras que en la **neumonía lobular** (fig. 13.30) se produce la consolidación de una gran parte de un lóbulo o un lóbulo completo. Estas clasificaciones anatómicas pueden ser difíciles de aplicar en un caso concreto porque los patrones se solapan y la afectación parcheada puede evolucionar y confluir con el tiempo, hasta ocasionar una consolidación lobular completa. Además, los mismos gérmenes pueden producir cualquiera de estos patrones en función de la susceptibilidad del paciente. Desde un punto de vista clínico es más importante identificar el agente causal y determinar la extensión del proceso.

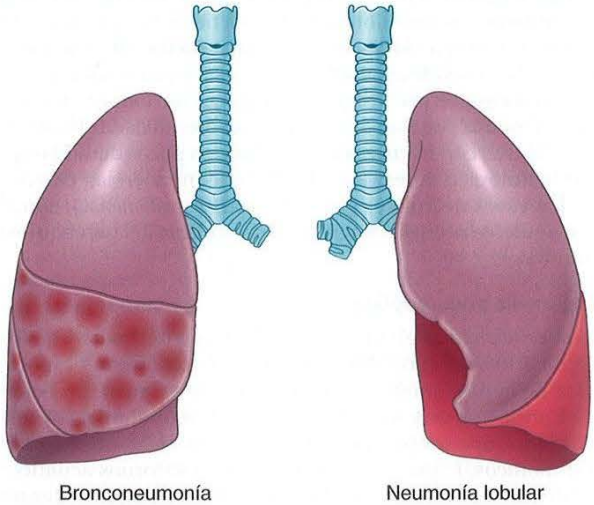


Figura 13.29 Distribución anatómica de la bronconeumonía y de la neumonía lobular que afecta a los lóbulos inferiores del pulmón.

En la **neumonía lobular,** se han descrito clásicamente cuatro estadios de la respuesta inflamatoria. En el primer estadio de **congestión,** los pulmones son pesados, densos y rojizos. Se caracterizan por congestión vascular, líquido intraalveolar con pocos neutrófilos y frecuente presencia de numerosas bacterias. El estadio de **hepatización roja** posterior se caracteriza por una exudación confluente masiva cuando los espacios alveolares se llenan de neutrófilos, eritrocitos y fibrina (fig. 13.31A). La exploración macroscópica muestra un lóbulo rojo, firme y vacío de aire, con una consistencia parecida al hígado, motivo por el cual se habla de hepatización. La fase posterior de **hepatización gris** se caracteriza por una desintegración progresiva de los eritrocitos y persistencia de un exudado fibrinosupurativo (fig. 13.31B), lo que determina un cambio de color a pardo-grisáceo. En la fase final de **resolución,** el exudado que ocupa los espacios alveolares se degrada por digestión enzimática y produce un detritus granular semilíquido, que se reabsorbe, ingiere por los macrófagos, expectora u organiza por el crecimiento en su seno de fibroblastos (fig. 13.31C). Suele existir una reacción fibrinosa pleural frente a la inflamación subyacente en los estadios precoces si la consolidación se extiende hacia la superficie **(pleuritis).** Puede resolverse o sufrir organización, con la consiguiente aparición de un engrosamiento fibroso o adherencias permanentes.

Los focos de **bronconeumonía** son áreas consolidadas de inflamación supurativa aguda. La consolidación puede limitarse a un lóbulo, pero con frecuencia es multilobular y bilateral y basal por la tendencia de las secreciones a descender por gravedad a los lóbulos inferiores. Las lesiones bien desarrolladas están ligeramente elevadas y son secas, granulares, de rojo-grisáceas a amarillentas y con límites poco definidos. Desde un punto de vista histológico, los bronquios, bronquíolos y espacios alveolares adyacentes aparecen llenos de un exudado rico en neutrófilos (v. fig. 13.31A).

booksmedicos.org

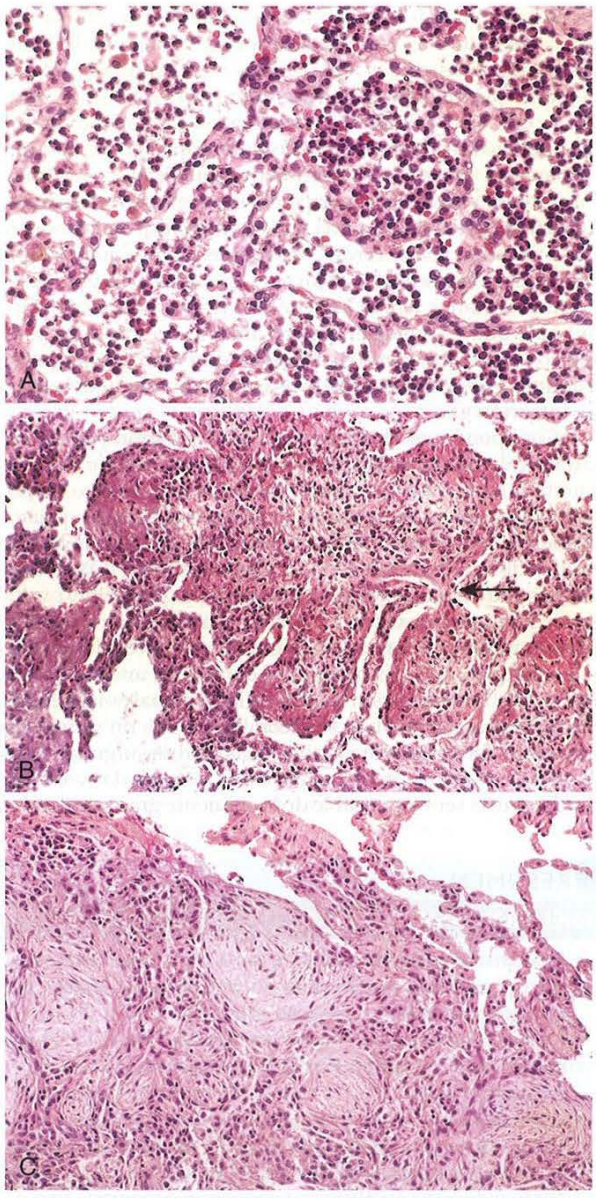


Figura 13.31 (A) Neumonía aguda. Los capilares septales congestionados y la extensa exudación de neutrófilos hacia los alvéolos corresponden a la hepatización roja temprana. Todavía no se han formado mallas de fibrina. (B) Organización temprana de los exudados intraalveolares, que, en algunas zonas, se ve que fluyen a través de los poros de Kohn *(flecha)*. (C) Neumonía organizativa avanzada, que muestra transformación de los exudados en masas fibromixoides con un rico infiltrado de macrófagos y fibroblastos.

Las complicaciones de la neumonía incluyen: 1) destrucción y necrosis tisular, con **formación de abscesos;** 2) diseminación de la infección a la cavidad pleural, que produce una reacción fibrinosupurativa intrapleural llamada **empiema,** y 3) **diseminación bacteriémica** a las válvulas cardíacas, el pericardio, el encéfalo, los riñones, el bazo o las articulaciones, con aparición de abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o artritis supurativa.

Características clínicas

Los principales síntomas de la neumonía bacteriana aguda adquirida en la comunidad son una fiebre alta de aparición abrupta, escalofríos y tos con expectoración mucopurulenta; algunos pacientes padecen una hemoptisis. Cuando aparece una pleuritis, se asocia a dolor pleurítico y un soplo por roce pleural. Todo el lóbulo aparece radiopaco en la neumonía lobular, mientras que en la bronconeumonía existen opacidades focales.

El cuadro clínico se modifica mucho cuando se administran antibióticos eficaces. Los pacientes tratados pueden estar relativamente afebriles, con pocos signos clínicos a las 48-72 h de iniciar el tratamiento antibiótico. La identificación del germen y el estudio de la sensibilidad son la base del tratamiento. Menos de un 10% de los pacientes con una neumonía lo bastante grave como para necesitar ingreso hospitalario mueren actualmente y los motivos de estos casos suelen ser complicaciones como empiema, meningitis, endocarditis o pericarditis y con la influencia predisponente de factores como debilidad o alcoholismo crónico.

Neumonías víricas adquiridas en la comunidad

Las causas más frecuentes de neumonía vírica adquirida en la comunidad son los virus de la gripe tipos A y B, el virus sincitial respiratorio, el metaneumovirus humano, el adenovirus, los rinovirus, el virus de la rubéola y el virus de la varicela (v. tabla 13.5). Casi todos estos agentes producen también infecciones respiratorias altas («resfriado común»).

Estos virus patológicos muestran tendencia a infectar y lesionar el epitelio respiratorio, provocando una respuesta inflamatoria. Cuando el proceso se extiende hacia los alvéolos, en general existe inflamación intersticial, pero también se puede producir cierta entrada de líquido hacia los espacios alveolares, de forma que en la radiografía de tórax los cambios pueden recordar a una neumonía bacteriana. En consecuencia, la radiología no permite diferenciar la neumonía bacteriana y vírica de forma absoluta. Además, las lesiones que necrosan el epitelio respiratorio inhiben la limpieza mucociliar y predisponen a las infecciones bacterianas secundarias. Estas complicaciones graves de las infecciones víricas son más probables en los lactantes, adultos ancianos, pacientes mal nutridos, alcohólicos e inmunodeprimidos.

MORFOLOGÍA

Los patrones morfológicos en la neumonía vírica son similares. El proceso puede ser parcheado o afectar a lóbulos enteros de forma bilateral o unilateral. Macroscópicamente, las zonas afectadas son de color rojo azulado, y están congestionadas y subcrepitantes. Histológicamente, **la reacción inflamatoria está limitada en gran medida dentro de las paredes de los alvéolos** (fig. 13.32). Los tabiques están ensanchados y edematosos; habitualmente, contienen un infiltrado inflamatorio mononuclear de linfocitos, macrófagos y algunas células plasmáticas. En los casos clásicos, en las neumonías víricas los espacios alveolares están libres de exudado celular. Sin embargo, en los casos graves se puede producir una lesión alveolar difusa totalmente desarrollada con membranas hialinas. En casos menos graves y no complicados, la remisión de la enfermedad se sigue de la reconstitución de la arquitectura normal. Como cabría esperar, la infección bacteriana superpuesta produce un cuadro histológico mixto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

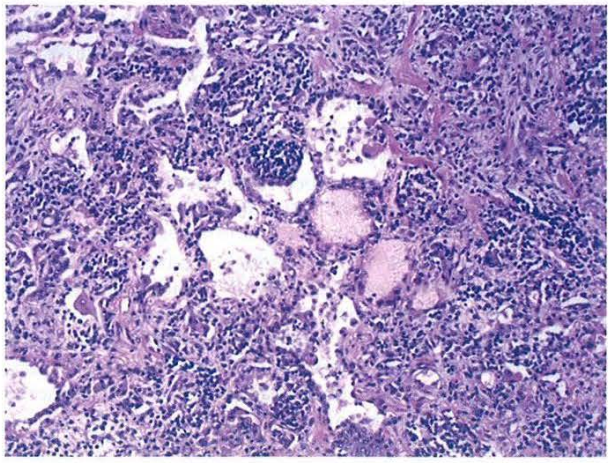


Figura 13.32 Neumonía vírica. Las paredes alveolares engrosadas están infiltradas por linfocitos y células plasmáticas, que se extienden hacia los espacios alveolares. Obsérvense el edema alveolar focal *(centro)* y la fibrosis inicial *(arriba a la derecha)*.

Características clínicas

La evolución clínica de la neumonía vírica es muy variada. Puede estar enmascarada por una infección grave del aparato respiratorio superior o «catarro de pecho» que no se llega a diagnosticar o manifestarse como una infección fulminante y potencialmente mortal en pacientes inmunodeprimidos. Habitualmente, el inicio es el de una enfermedad febril aguda inespecífica caracterizada por fiebre, cefalea y malestar y, posteriormente, tos con esputo mínimo. La localización del exudado inflamatorio en las paredes alveolares impide la oxigenación de la sangre que atraviesa los espacios aéreos afectados, lo que determina un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión. En consecuencia, parece que el grado de dificultad respiratoria es desproporcionado para las alteraciones físicas y radiológicas. La identificación del agente responsable es difícil.

Infecciones gripales

Tal vez ningún otro trastorno transmisible produce tanta preocupación pública en el mundo desarrollado como la amenaza de una epidemia de gripe. El virus de la gripe es un virus de ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena, cubierto por una nucleoproteína que determina el tipo de virus –A, B o C–. La superficie vírica tiene una bicapa lipídica que contiene la hemaglutinina y la neuraminidasa víricas, que determinan el subtipo (p. ej., H1N1, H3N2). Los anticuerpos del paciente frente a la hemaglutinina y la neuraminidasa impiden y atenúan, respectivamente, la infección por el virus gripal en el futuro. Los virus del tipo A infectan al ser humano, y a cerdos, caballos y aves, y son la principal causa de infecciones gripales *pandémicas* y *epidémicas*. Las epidemias de gripe se producen por mutaciones de los antígenos de la hemaglutinina y la neuraminidasa, que permiten que el virus escape a la mayoría de los anticuerpos del paciente *(deriva antigénica)*. Las pandemias, que duran más y son más generalizadas que las epidemias, pueden producirse cuando tanto la hemaglutinina como la neuraminidasa son sustituidas por la recombinación de los segmentos de ARN con los de virus de animales, lo que hace que todos las especies animales sean susceptibles al nuevo virus gripal *(cambio antigénico)*. Las vacunas antigripales disponibles en el mercado proporcionan una protección razonable contra la enfermedad, especialmente en lactantes y ancianos vulnerables.

Se han obtenido conocimientos sobre las futuras pandemias mediante el estudio de las previas. El análisis del ADN de los genomas víricos recuperados de los pulmones de un soldado que falleció durante la gran pandemia de gripe de 1918 y que mató a 20-40 millones de personas en todo el mundo permitió identificar secuencias de la gripe del cerdo, lo que sugiere que este virus se originó por una deriva antigénica. La primera pandemia de gripe de este siglo, que ocurrió en 2009, también se debió a una deriva antigénica a partir de un virus de origen en el cerdo. Se produjeron infecciones especialmente graves en adultos jóvenes, posiblemente porque los adultos ancianos tenían anticuerpos frente a cepas de gripe antiguas que les protegieron parcialmente. Los procesos patológicos asociados, como diabetes, cardiopatía, neumopatía e inmunodepresión, también causaron un aumento del riesgo de infección grave.

¿Cuál puede ser el origen de la próxima gran pandemia? Un motivo de preocupación es la gripe aviar, que normalmente infecta a los pájaros. Una cepa aviar, el tipo H5N1, se ha diseminado por todo el mundo a través de los pájaros domésticos y salvajes. Hasta septiembre de 2015 se habían notificado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) unos 700 casos de infecciones por el virus de la gripe H5N1 y 400 muertes en personas (de 15 países). Casi todos los casos se habían adquirido por contacto estrecho con aves domésticas y la mayor parte de las muertes se debieron a una neumonía. Por suerte, la transmisión del virus H5N1 actual es ineficiente. Sin embargo, si este virus se recombinara con un virus de la gripe muy infeccioso para las personas, podría surgir una cepa capaz de transmisión entre humanos mantenida (y de este modo podría ser responsable de la siguiente gran pandemia).

RESUMEN

NEUMONÍAS AGUDAS

- *S. pneumoniae* (neumococo) es la causa más frecuente de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, y el patrón de afectación habitualmente es lobular.
- Morfológicamente, las neumonías lobulares evolucionan en cuatro fases: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución.
- Entre otras causas frecuentes de neumonía bacteriana en la comunidad se encuentran *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (ambos se asocian a exacerbaciones agudas de la EPOC), *S. aureus* (normalmente secundario a infecciones respiratorias víricas), *K. pneumoniae* (observado en alcohólicos crónicos), *P. aeruginosa* (en pacientes que presentan fibrosis quística, quemaduras y neutropenia) y *L. pneumophila* (particularmente en pacientes sometidos a trasplantes de órganos).
- Las *neumonías víricas* se caracterizan por dificultad respiratoria desproporcionada en relación con los signos clínicos y radiológicos, y por una inflamación limitada, predominantemente, a los tabiques alveolares, con alvéolos generalmente despejados.
- Las causas frecuentes de neumonía vírica incluyen la gripe A y B, el virus sincitial respiratorio, el metaneumovirus humano, el virus paragripal y el adenovirus.

Neumonías adquiridas en el hospital

Las neumonías nosocomiales, o adquiridas en el hospital, se definen como las infecciones pulmonares adquiridas durante el transcurso de un ingreso hospitalario. Estas infecciones no solo influyen de forma negativa sobre la evolución clínica de los pacientes enfermos, sino que también incrementan de

booksmedicos.org

forma notable el elevado coste de la asistencia sanitaria. Las infecciones nosocomiales son frecuentes en pacientes hospitalizados con enfermedades subyacentes graves, inmunodepresión o tratamiento antibiótico prolongado. Los pacientes sometidos a ventilación mecánica son un grupo de un riesgo particularmente elevado, y las infecciones adquiridas en este contexto reciben la denominación de *neumonía asociada al ventilador*. Los bacilos gramnegativos (*Enterobacteriaceae* y especies de *Pseudomonas*) y *S. aureus* son los aislados más frecuentes; al contrario que en las neumonías adquiridas en la comunidad, *S. pneumoniae* no es un patógeno frecuente en el entorno hospitalario.

Neumonía por aspiración

La neumonía por aspiración aparece en pacientes muy debilitados o en los que aspiran el contenido gástrico mientras están inconscientes (p. ej., después de un accidente cerebrovascular) o durante vómitos repetidos. Los afectados tienen reflejos nauseosos y deglutorios anómalos que facilitan la aspiración. La neumonía resultante es en parte química, debida a los efectos muy irritantes del ácido gástrico, y en parte bacteriana. Típicamente, se recupera más de un germen en los cultivos y los aerobios son más frecuentes que los anaerobios (v. tabla 13.5). La neumonía por aspiración a menudo es necrosante, tiene una evolución clínica fulminante y es una causa frecuente de muerte en personas predispuestas a la aspiración. En los que sobreviven, la formación de un absceso es una complicación habitual. Por el contrario, muchos pacientes presentan microaspiraciones, sobre todo cuando existe un reflujo gastroesofágico, y esto puede exacerbar otras neumopatías, aunque no se asocia a neumonía.

Absceso pulmonar

El ***absceso pulmonar*** **se refiere a una zona localizada de necrosis supurativa dentro del parénquima pulmonar, que da lugar a la formación de una o más cavidades grandes.** El germen causal puede introducirse en el pulmón por cualquiera de los mecanismos siguientes:

- *Aspiración de material infeccioso* a partir de dientes cariados, senos o amígdalas infectados. Puede ocurrir durante la cirugía oral, la anestesia, el coma y la intoxicación alcohólica, y en pacientes debilitados con depresión del reflejo de la tos.
- *Aspiración del contenido gástrico,* habitualmente acompañada por gérmenes infecciosos procedentes de la bucofaringe.
- *Como complicación de las neumonías bacterianas necrosantes,* particularmente las producidas por *S. aureus, Streptococcus pyogenes, K. pneumoniae,* especies de *Pseudomonas* y, raramente, neumococos de tipo 3. Las infecciones micóticas y las bronquiectasias también pueden producir abscesos pulmonares.
- *Obstrucción bronquial,* particularmente por un carcinoma broncógeno que obstruye un bronquio o un bronquíolo. La alteración del drenaje, la atelectasia distal y la aspiración de sangre y de fragmentos tumorales contribuyen a la aparición de los abscesos. También se puede formar un absceso dentro de una porción necrótica excavada de un tumor.
- *Embolia séptica,* por endocarditis infecciosa del lado derecho del corazón
- Además, los abscesos pulmonares se pueden deber a la *diseminación hematógena de las bacterias* en las infecciones piógenas diseminadas. Esto ocurre, sobre todo, en la bacteriemia estafilocócica, y con frecuencia se producen abscesos pulmonares múltiples.

Las bacterias anaerobias están presentes en casi todos los abscesos pulmonares y son los aislados exclusivos en uno a dos tercios de los casos. Los anaerobios observados con más frecuencia son comensales que normalmente se encuentran en la cavidad oral, principalmente especies de *Prevotella, Fusobacterium, Bacteroides, Peptostreptococcus* y estreptococos microaerófilos.

MORFOLOGÍA

El diámetro de los abscesos varía desde algunos milímetros a grandes cavidades de 5-6 cm. La localización y el número de los abscesos dependen de su modo de aparición. Los abscesos pulmonares debidos a la aspiración de material infeccioso son **más frecuentes en el lado derecho** (vías respiratorias más verticales) que en el izquierdo y la mayoría son únicos. En el lado derecho, tienden a aparecer en el segmento posterior del lóbulo superior y en los segmentos apicales del lóbulo inferior, porque estas localizaciones reflejan el posible trayecto del material aspirado cuando el paciente está en decúbito. Los abscesos que aparecen durante el transcurso de una neumonía o de bronquiectasias con frecuencia son múltiples, basales y dispersos de forma difusa. Las embolias sépticas y los abscesos que se originan por diseminación hematógena suelen ser múltiples y pueden afectar a cualquier región de los pulmones.

A medida que el foco de la supuración aumenta de tamaño, casi inevitablemente se rompe hacia las vías respiratorias. Así, el exudado se puede drenar parcialmente, lo que produce un nivel hidroaéreo en el estudio radiográfico. Ocasionalmente, los abscesos se rompen hacia la cavidad pleural y producen fístulas broncopleurales, cuya consecuencia es el **neumotórax** o el **empiema.** La embolización del material séptico hasta el encéfalo causa otras complicaciones, que dan lugar a meningitis o absceso cerebral. Histológicamente, como se podría esperar en cualquier absceso, hay supuración rodeada por cantidades variables de cicatrización fibrosa e infiltrado mononuclear (linfocitos, células plasmáticas, macrófagos), en función de la cronicidad de la lesión.

Características clínicas

Las manifestaciones de un absceso pulmonar son muy similares a las de las bronquiectasias y entre ellas se encuentra una tos prominente, que habitualmente permite expulsar cantidades abundantes de esputo maloliente, purulento o sanguinolento; en ocasiones se produce hemoptisis. Es frecuente la fiebre en picos y el malestar. Asimismo, pueden aparecer acropaquias, pérdida de peso y anemia. Los abscesos se producen en el 10-15% de los pacientes con carcinoma broncógeno; así, cuando se sospecha un acceso pulmonar en un anciano, se debe considerar un carcinoma subyacente. En los casos crónicos se puede producir amiloidosis secundaria (v. capítulo 5). El tratamiento incluye antibióticos y, cuando sea necesario, drenaje quirúrgico. En conjunto, la tasa de mortalidad se aproxima al 10%.

Neumonías crónicas

La neumonía crónica es, la mayoría de las veces, una lesión localizada en un paciente inmunocompetente, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. Típicamente, hay inflamación granulomatosa, que se puede deber a bacterias (p. ej., *M. tuberculosis*) u hongos. En los pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen enfermedades debilitantes, reciben fármacos inmunodepresores, o tienen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (v. más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adelante), la presentación habitual es una enfermedad diseminada por la diseminación sistémica del germen responsable. La tuberculosis es, con mucho, la entidad más importante del espectro de las neumonías crónicas.

Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad granulomatosa crónica transmisible producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Habitualmente afecta a los pulmones, aunque puede afectar a cualquier órgano o tejido del cuerpo.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la tuberculosis la causa más frecuente de muerte por un agente infeccioso aislado. Se estima que 1.700 millones de personas están infectadas en todo el mundo, y que cada año hay de 8 a 10 millones de casos nuevos y 1,5 millones de muertes. En el mundo occidental, las muertes por tuberculosis alcanzaron su cifra máxima en 1800 y disminuyeron constantemente durante los siglos XIX y XX. Sin embargo, en 1984, la reducción del número de nuevos casos se interrumpió bruscamente, cambio debido a la incidencia creciente de tuberculosis en personas infectadas por el VIH. Como consecuencia de una vigilancia intensiva de la salud pública y de la profilaxis de la tuberculosis en personas inmunodeprimidas, la incidencia de tuberculosis en pacientes nacidos en EE. UU. ha disminuido desde 1992. En 2014, se produjeron aproximadamente 9.400 nuevos casos de tuberculosis activa en EE. UU. y cerca del 60% de ellos corresponden a inmigrantes de países en los que la tuberculosis es endémica.

La tuberculosis florece dondequiera que haya pobreza, hacinamiento y enfermedades debilitantes crónicas. En EE. UU., la tuberculosis es una enfermedad de personas de edad avanzada, pobres que viven en un medio urbano, pacientes con sida y personas de comunidades minoritarias. Los afroamericanos, los nativos americanos, los inuit (de Alaska), los hispanos y los inmigrantes del sudeste asiático tienen mayores tasas de enfermedad que otros segmentos de la población. Algunas enfermedades también aumentan el riesgo, como diabetes mellitus, linfoma de Hodgkin, neumopatías crónicas (particularmente silicosis), insuficiencia renal crónica, malnutrición, alcoholismo e inmunodepresión. En áreas del mundo en las que la infección por el VIH es prevalente, esta es el factor de riesgo dominante para la aparición de tuberculosis.

Es importante diferenciar *infección* de *enfermedad*. La infección implica la diseminación de un foco con gérmenes, que pueden o no producir una lesión tisular clínicamente significativa (es decir, enfermedad). Aunque pueden estar implicadas otras vías, la mayoría de las infecciones se adquiere por transmisión directa de persona a persona de gotitas de gérmenes transmitidos por el aire desde un caso activo hasta un huésped susceptible. En la mayoría de las personas aparece un foco asintomático de infección pulmonar autolimitado, aunque, en ocasiones, la tuberculosis primaria puede producir fiebre y derrame pleural. Generalmente, el único dato de infección, cuando queda alguno, es un pequeño nódulo fibrocálcico que señala la zona de la infección. Los gérmenes viables pueden permanecer latentes en estos focos durante décadas y posiblemente durante toda la vida del paciente. Estos pacientes están infectados pero no tienen enfermedad activa y, por tanto, no pueden transmitir gérmenes a otras personas. Sin embargo, si sus defensas están atenuadas, la infección se puede reactivar para producir una enfermedad transmisible y potencialmente mortal.

La infección por *M. tuberculosis* habitualmente lleva a la aparición de hipersensibilidad retardada, que se puede detectar mediante la prueba de la tuberculina (de Mantoux). Aproximadamente 2-4 semanas después del inicio de la infección, la inyección intracutánea de 0,1 ml de derivado proteico purificado (PPD) estéril induce una induración visible y palpable (de al menos 5 mm de diámetro) que alcanza su máximo en 48-72 h. A veces es necesario más PPD para provocar la reacción, y, lamentablemente, en algunos pacientes que responden, la dosis estándar puede producir una gran lesión necrosante. Un resultado positivo de la prueba cutánea de la tuberculina significa que hay hipersensibilidad mediada por células frente a los antígenos tuberculosos, pero no diferencia entre infección y enfermedad. Está bien reconocido que se pueden producir falsas reacciones negativas (o anergia en la prueba cutánea) por algunas infecciones víricas, sarcoidosis, malnutrición, linfoma de Hodgkin, inmunodepresión y (de forma notable) una enfermedad tuberculosa activa muy intensa. Las reacciones falsamente positivas también se pueden deber a infección por micobacterias atípicas.

Aproximadamente, el 80% de la población de algunos países asiáticos y africanos es positiva a la tuberculina. Por el contrario, en 2012, aproximadamente el 5-10% de la población estadounidense reaccionó positivamente a la tuberculina, lo que indica la marcada diferencia en las tasas de exposición al bacilo tuberculoso. En general, el 3-4% de las personas no expuestas previamente adquieren tuberculosis activa durante el primer año después de la «conversión de la tuberculina» y no más del 15% lo hacen posteriormente. Así, solo una pequeña proporción de las personas que contraen la infección desarrollan la enfermedad activa.

Etiología y patogenia

Las micobacterias son bacilos delgados acidorresistentes (es decir, tienen un alto contenido de lípidos complejos que se unen fácilmente a la tinción de Ziehl-Neelsen [carbolfucsina] y, posteriormente, resisten tenazmente a la descoloración). *M. tuberculosis hominis* es responsable de la mayoría de los casos de tuberculosis; el reservorio de infección suele encontrarse en personas que presentan una enfermedad pulmonar activa. La transmisión habitualmente es directa, por inhalación de gérmenes transmitidos por el aire a través de aerosoles y generados por la expectoración o por la exposición a las secreciones contaminadas de personas infectadas. La tuberculosis bucofaríngea e intestinal contraída por beber leche contaminada por *M. bovis* es infrecuente excepto en países con vacas lecheras tuberculosas y donde no se pasteuriza la leche. Otras micobacterias, particularmente el *complejo M. avium*, son mucho menos virulentas que *M. tuberculosis* y raras veces producen enfermedad en personas inmunocompetentes. Sin embargo, estas cepas causan la enfermedad en el 10-30% de los pacientes con sida.

Patogenia

La patogenia de la tuberculosis en la persona inmunocompetente no expuesta previamente se centra en la aparición de una inmunidad mediada por células y que confiere resistencia al germen, lo que determina el desarrollo de hipersensibilidad tisular frente a los antígenos tuberculosos. Las características anatomopatológicas de la tuberculosis, como los granulomas caseificantes y la cavitación, son la consecuencia

booksmedicos.org

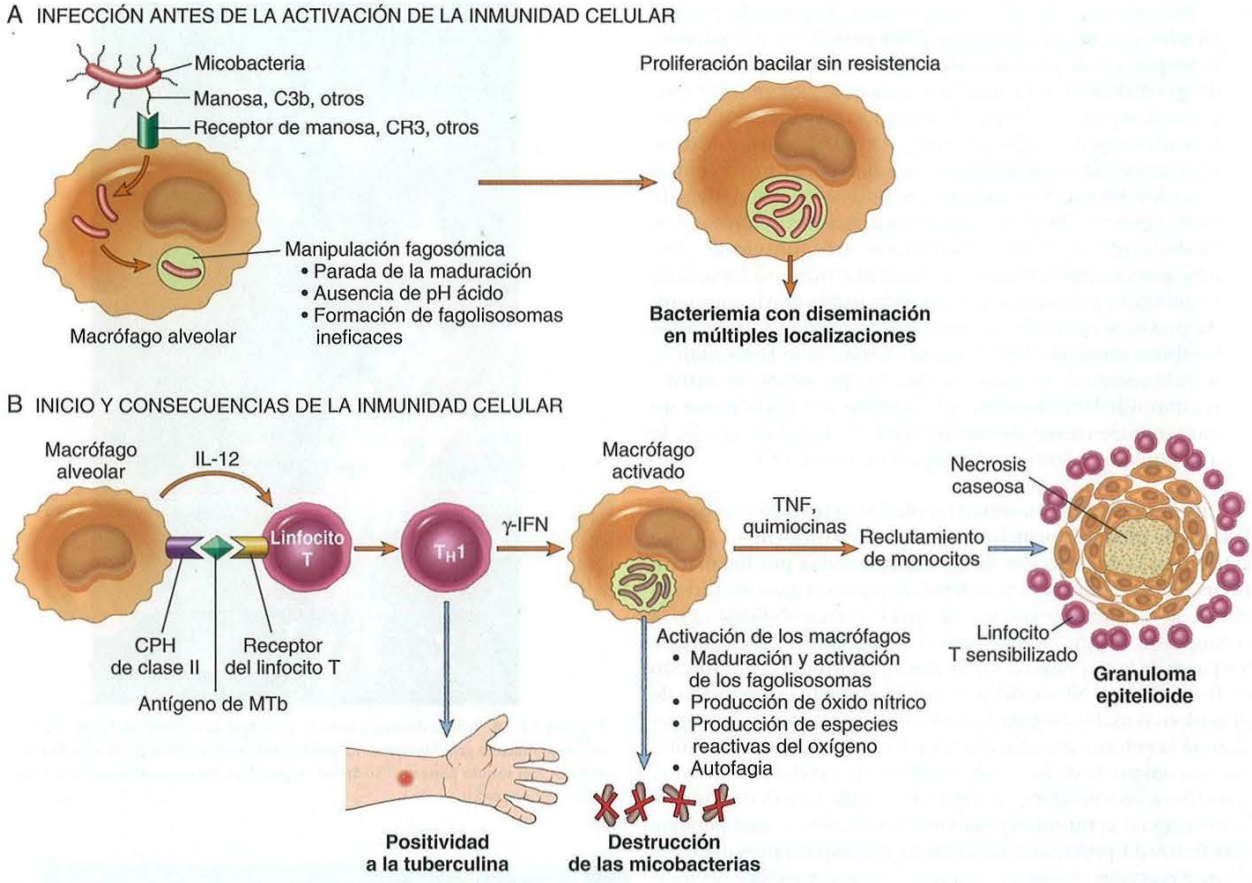


Figura 13.33 Secuencia de acontecimientos en la tuberculosis primaria. Esta secuencia comienza con la inhalación de cepas virulentas de *Mycobacterium* y termina con el desarrollo de inmunidad e hipersensibilidad retardada frente al germen. (A) Acontecimientos en las primeras 3 semanas después de la exposición. (B) Acontecimientos posteriores. El desarrollo de resistencia al germen se acompaña de la aparición de una prueba cutánea de la tuberculina positiva. Las células y las bacterias no se han dibujado a escala. *CPH*, complejo principal de histocompatibilidad; *IFN-γ*, interferón γ; *iNOS*, óxido nítrico sintasa inducible; *MTb*, *Mycobacterium tuberculosis*; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

de la hipersensibilidad tisular destructiva que forma parte de la respuesta inmunitaria del paciente. Dado que las células efectoras para la respuesta inmunitaria protectora y la hipersensibilidad lesiva son las mismas, la hipersensibilidad tisular también señala la adquisición de inmunidad frente al germen. La secuencia de los acontecimientos desde la inhalación del inóculo infeccioso hasta la contención del foco primario se ilustra en la figura 13.33 y se puede resumir de la siguiente forma:

- *Entrada a los macrófagos.* Una cepa virulenta de una micobacteria consigue acceder a los endosomas de los macrófagos, un proceso mediado por varios receptores de los macrófagos, incluido el receptor de manosa del macrófago y los receptores para el complemento, que reconocen varios componentes de las paredes de las micobacterias.
- *Replicación en los macrófagos.* Tras internalizarse, los gérmenes inhiben las respuestas microbicidas normales porque impiden la fusión de los lisosomas con la vacuola fagocítica, lo que permite la persistencia y proliferación de las micobacterias. Por tanto, la fase más precoz de la tuberculosis primaria (las primeras 3 semanas) en los pacientes no sensibilizados se caracteriza por la proliferación de bacilos en los macrófagos alveolares pulmonares y los espacios aéreos, que al final determinan una bacteriemia y siembra de los gérmenes a múltiples focos. A pesar de la bacteriemia, la mayor parte de los individuos en este estadio se encuentran asintomáticos o tienen un cuadro seudogripal leve.
- *Desarrollo de inmunidad mediada por células.* Se produce en torno a las 3 semanas de la exposición. Los antígenos de la micobacteria procesados alcanzan los ganglios linfáticos de drenaje y se presentan a los linfocitos T CD4 por las células dendríticas y los macrófagos. Bajo la influencia de la IL-12 secretada por los macrófagos, se generan linfocitos T CD4+ del subgrupo T_H1, capaces de secretar IFN-γ.
- *Activación de los macrófagos mediada por los linfocitos T y destrucción de las bacterias.* El IFN-γ liberado por los linfocitos T CD4+ del subgrupo T_H1 es clave para la activación de los macrófagos. A su vez, los macrófagos activados liberan una serie de mediadores y regulan al alza la expresión de genes con importantes efectos distales, como: 1) TNF, que es responsable del reclutamiento de los monocitos, células que, posteriormente, se activan y diferencian para dar origen a los «histiocitos epitelioides» típicos de la respuesta granulomatosa; 2) la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que aumenta las concentraciones de óxido nítrico (NO) y contribuye a generar intermediarios reactivos que parecen tener especial importancia para destruir las micobacterias, y 3) péptidos antimicrobianos (defensinas) que también son tóxicos para las micobacterias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- *Inflamación granulomatosa y daño tisular.* **Además de estimular a los macrófagos para que destruyan las micobacterias, la respuesta de los linfocitos T_H1 organiza la formación de granulomas y la necrosis caseosa.** Los macrófagos activados por el IFN-γ se diferencian en «histiocitos epitelioides» que se agregan para formar los granulomas; algunas células epitelioides se fusionan para formar células gigantes. En muchos individuos, esta respuesta detiene la infección antes de que se produzca una destrucción o enfermedad significativa en el tejido. En otros individuos, con deficiencias inmunitarias por la edad o inmunodepresión, la infección progresa y la respuesta inmunitaria mantenida produce necrosis caseosa. Los macrófagos activados también secretan TNF y quimiocinas, que fomentan el reclutamiento de más monocitos. Los pacientes con artritis reumatoide tratados con antagonistas del TNF tienen un aumento de riesgo de reactivación de la tuberculosis, lo que pone de manifiesto la importancia del TNF.

En resumen, la inmunidad frente a una infección tuberculosa viene mediada principalmente por los linfocitos T_H1, que estimulan la destrucción de las micobacterias por los macrófagos. Esta respuesta inmunitaria, aunque en gran medida es eficaz, se consigue a expensas de una hipersensibilidad, con la consiguiente destrucción de tejido. Los defectos en cualquiera de los pasos de la respuesta de linfocitos T_H1 (incluida la producción de IL-12, IFN-γ, TNF u óxido nítrico) determinan la formación de granulomas mal conformados, ausencia de resistencia y progresión de la enfermedad. Los pacientes con mutaciones hereditarias en cualquiera de los componentes de la vía del T_H1 son muy sensibles a las infecciones por micobacterias. La reactivación de la infección o la nueva exposición a los bacilos en una persona sensibilizada previamente da lugar a la rápida movilización de una reacción defensiva, aunque también produce necrosis tisular. Al igual que la hipersensibilidad y la resistencia aparecen de forma paralela, también la pérdida de la hipersensibilidad (que está indicada por la negatividad a la tuberculina en una persona infectada por *M. tuberculosis*) es un signo ominoso de que se ha desvanecido la resistencia frente al germen.

Tuberculosis primaria

La tuberculosis primaria es la forma de la enfermedad que aparece en una persona no expuesta previamente y, por tanto, no sensibilizada. Aproximadamente el 5% de las personas recién infectadas presentan una enfermedad significativa.

En la inmensa mayoría de las personas sanas, la única consecuencia de la tuberculosis primaria serán los focos de cicatrización que se comentaron anteriormente. Sin embargo, estos focos pueden albergar bacilos viables y servir así como un nido para la reactivación de la misma en un momento posterior si las defensas del huésped disminuyen. Con menos frecuencia, la nueva infección produce una *tuberculosis primaria progresiva*. Esta complicación afecta a pacientes con una clara deficiencia inmunitaria o que tienen alteraciones defensivas más sutiles, como es típico en el paciente mal nutrido. Algunos grupos raciales, como los esquimales, también muestran una mayor tendencia a desarrollar una tuberculosis primaria progresiva. La incidencia de este cuadro es especialmente alta en individuos positivos para VIH con una inmunodepresión importante (es decir, recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200/μl). La inmunodepresión causa una incapacidad para organizar la respuesta mediada por linfocitos T CD4+ que permitiría contener el foco primario; dado que con frecuencia la hipersensibilidad y la resistencia son factores concomitantes, la ausencia de reacción de hipersensibilidad tisular determina la ausencia de granulomas necrosantes característicos *(tuberculosis no reactiva)* (v. fig. 13.35D).

Figura 13.34 Tuberculosis pulmonar primaria, complejo de Ghon. El foco parenquimatoso gris-blanquecino *(flecha)* está debajo de la pleura, en la parte inferior del lóbulo superior. Se aprecian ganglios linfáticos hiliares con caseificación *(izquierda)*.

MORFOLOGÍA

En los países en los que la tuberculosis bovina y la leche infectada están erradicadas, la tuberculosis primaria casi siempre comienza en los pulmones. Habitualmente, los bacilos inhalados se implantan en los espacios aéreos distales de la parte inferior del lóbulo superior o en la parte superior del lóbulo inferior. Normalmente, se encuentran cerca de la pleura. A medida que se produce la sensibilización, aparece una zona de consolidación inflamatoria de color gris blanquecino de 1-1,5 cm. Esto se denomina **foco de Ghon.** En la mayoría de los casos, el centro del foco experimenta necrosis caseosa. Los bacilos tuberculosos, libres o dentro de los fagocitos, se desplazan a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios regionales, que con frecuencia también sufren necrosis caseosa. Esta combinación de lesión parenquimatosa y ganglionar se llama **complejo de Ghon** (fig. 13.34). Durante las primeras semanas se produce también la diseminación hematógena y linfática a otras regiones del cuerpo. El desarrollo de una inmunidad mediada por células logra controlar la infección aproximadamente en un 95% de los casos. Si esto ocurre, el complejo de Ghon se fibrosa de forma progresiva y con frecuencia luego se calcifica (lo que se detecta como **complejo de Ranke** en la radiografía). A pesar de poder extenderse a otros órganos, no se desarrollan lesiones. Histológicamente, los focos de infección están afectados por una reacción inflamatoria característica con presencia de granulomas necrosantes y no necrosantes, que están constituidos por células gigantes multinucleadas e histiocitos epitelioides (fig. 13.35A-C).

Tuberculosis secundaria (tuberculosis de reactivación)

La tuberculosis secundaria es el patrón de enfermedad que aparece en un paciente sensibilizado previamente. Puede producirse poco después de una tuberculosis primaria, pero con

booksmedicos.org

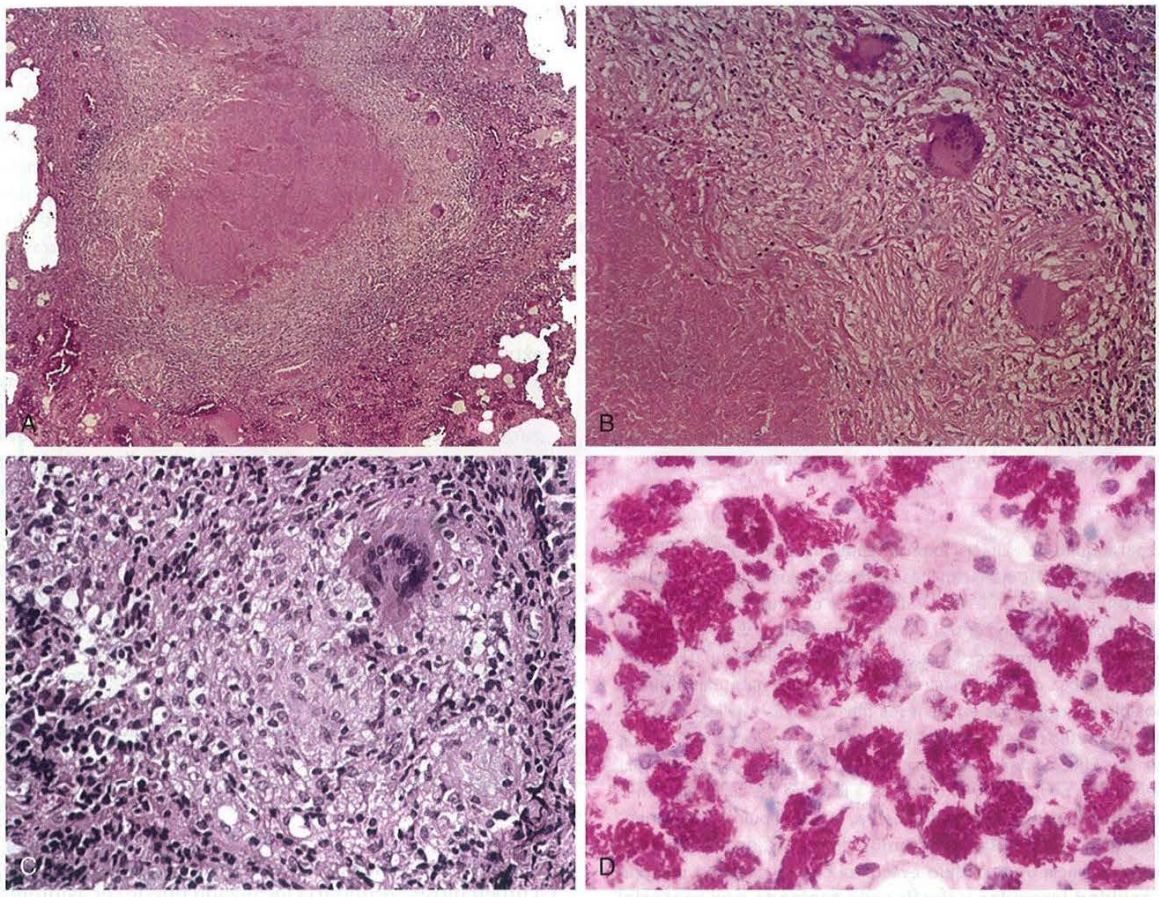


Figura 13.35 Espectro morfológico de la tuberculosis. Tubérculo característico a pequeño (A) y gran aumento (B) que muestra necrosis caseosa granular central rodeada por células gigantes epitelioides y multinucleadas. Esta es la respuesta habitual en las personas que han desarrollado una inmunidad celular frente a este germen. (C) En ocasiones, incluso en pacientes inmunocompetentes, los granulomas tuberculosos pueden no tener caseificación central; por tanto, independientemente de que haya o no necrosis caseosa, está indicado realizar técnicas especiales para detección de gérmenes acidorresistentes cuando existan granulomas. (D) En esta muestra de un paciente inmunodeprimido se reconocen sábanas de macrófagos espumosos llenos de micobacterias (tinción acidorresistente).

más frecuencia se debe a la reactivación de lesiones primarias latentes muchas décadas después de que se produjera la infección inicial, particularmente cuando la resistencia del paciente está debilitada. Puede ser también consecuencia de una reinfección, que se puede explicar porque la protección conferida por la enfermedad primaria ha desaparecido o por la exposición a un gran inóculo de bacilos virulentos. Sea cual sea el origen del germen, solo algunos pacientes (< 5%) con enfermedad primaria presentan posteriormente tuberculosis secundaria.

Clásicamente, la tuberculosis pulmonar secundaria se localiza en el vértice de uno o de los dos lóbulos superiores. El motivo no está claro, aunque podría estar relacionado con una elevada presión parcial de oxígeno en los vértices. Debido a la preexistencia de hipersensibilidad, los bacilos desencadenan una respuesta tisular rápida y marcada que tiende a delimitar el foco. Como consecuencia de esta localización, los ganglios linfáticos regionales se afectan de manera menos marcada en las primeras fases del desarrollo de la enfermedad que en la tuberculosis primaria. Por otro lado, la cavitación se produce fácilmente en la forma secundaria, lo que provoca la erosión en las vías respiratorias y la diseminación a través de ellas. Estos cambios se convierten en una importante fuente de infecciosidad, ya que, en esta situación, el paciente elimina esputo con bacilos.

La tuberculosis secundaria siempre debe sospecharse en pacientes positivos para el VIH que tengan enfermedad pulmonar. Cabe señalar que, aunque hay un aumento del riesgo de tuberculosis en todas las fases de la enfermedad por el VIH, las manifestaciones difieren según el grado de inmunodepresión. Por ejemplo, los pacientes en los que esta es menos grave (recuento de linfocitos T CD4+ > 300 linfocitos/μl) tienen la tuberculosis secundaria «habitual» (enfermedad apical con cavitación). Por el contrario, aquellos con una inmunodepresión más grave (recuento de linfocitos T CD4+ < 200 linfocitos/μl) presentan un cuadro clínico similar al de la tuberculosis primaria progresiva (consolidación en los lóbulos inferiores y medio, linfoadenopatía hiliar y enfermedad no cavitaria). La magnitud de la inmunodepresión también determina la frecuencia de la afectación extrapulmonar, que se eleva desde el 10 hasta el 15% en los pacientes con inmunodepresión leve hasta más del 50% en los que tienen inmunodeficiencia grave.

MORFOLOGÍA

La lesión inicial habitualmente es un pequeño foco de consolidación, de menos de 2 cm de diámetro, a 1-2 cm de la **pleura apical.** Estos focos son zonas bien circunscritas, firmes y de color gris blanquecino a amarillo que tienen una cantidad variable de caseificación central y fibrosis periférica. En los casos favorables, el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 13.36 Tuberculosis pulmonar secundaria. Las partes superiores de ambos pulmones tienen múltiples zonas de color gris-blanquecino de caseificación, así como múltiples áreas de reblandecimiento y cavitación.

foco parenquimatoso inicial experimenta una encapsulación fibrosa progresiva y solo deja cicatrices fibrocálcicas. Histológicamente, las lesiones activas muestran tubérculos confluentes característicos con caseificación central. Aunque se pueden observar bacilos tuberculosos con métodos adecuados en las fases exudativa temprana y caseosa de la formación del granuloma, habitualmente es imposible encontrarlos en las fases fibrocálcicas tardías.

La tuberculosis pulmonar secundaria apical y localizada puede curar con fibrosis de forma espontánea o después del tratamiento, o bien puede progresar y extenderse a lo largo de varias vías. En la **tuberculosis pulmonar progresiva,** la lesión pulmonar aumenta de tamaño y se produce expansión de la zona de caseificación. La erosión hacia un bronquio evacua el centro caseoso, dejando una **cavidad irregular y desflecada tapizada por material caseoso** que está mal delimitada por tejido fibroso (fig. 13.36). La erosión de los vasos sanguíneos produce hemoptisis. Con tratamiento adecuado, es posible detener el proceso, aunque la curación por fibrosis con frecuencia distorsiona la arquitectura pulmonar. Las cavidades irregulares, que ahora no contienen necrosis caseosa, pueden quedar intactas o colapsarse y fibrosarse. Si el tratamiento es inadecuado o las defensas del huésped están alteradas, la infección puede extenderse de forma directa y mediante diseminación por las vías respiratorias, los linfáticos o el sistema vascular. Se produce **enfermedad pulmonar miliar** cuando los gérmenes llegan al torrente circulatorio por la vía linfática y luego recirculan hacia los pulmones a través de las arterias pulmonares. Las lesiones parecen pequeños focos (2 mm) de consolidación amarilla blanquecina dispersos por todo el parénquima pulmonar (la palabra *miliar* deriva de la apariencia similar que tienen estos focos con las semillas de mijo). En la tuberculosis pulmonar progresiva, la cavidad pleural está afectada invariablemente y puede aparecer **derrame pleural seroso, empiema tuberculoso** o **pleuritis fibrosa obliterante.**

Se puede producir **tuberculosis intrabronquial, intratraqueal** y **laríngea** cuando el material infeccioso se disemina a través de los conductos linfáticos o por el material infeccioso expectorado. El revestimiento mucoso puede estar salpicado de diminutas lesiones granulomatosas, que, a veces, solo son evidentes en el estudio microscópico.

La **tuberculosis miliar sistémica** se produce cuando los gérmenes se diseminan por el organismo por vía hematógena. La tuberculosis miliar sistémica es más llamativa en el hígado, la médula, el bazo, las suprarrenales, las meninges, el riñón, las trompas de Falopio y el epidídimo (fig. 13.37).

Se puede producir **tuberculosis orgánica aislada** en cualquiera de los órganos o tejidos en los que la enfermedad se ha propagado por vía hematógena y puede ser la manifestación inicial de la tuberculosis. Los órganos habitualmente afectados son las meninges (meningitis tuberculosa), los riñones (tuberculosis renal), las glándulas suprarrenales, huesos (osteomielitis) y las trompas de Falopio (salpingitis). Cuando se afectan las vértebras, se denomina **enfermedad de Pott.** Los abscesos paravertebrales «fríos» que contienen tejido necrótico en pacientes con este trastorno pueden propagarse a lo largo de los planos tisulares hasta manifestarse como una masa abdominal o pélvica.

La **linfoadenitis** es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar y, habitualmente, aparece en la región cervical («escrófula»). La linfoadenopatía tiende a ser unifocal, y en la mayoría de los pacientes no se encuentran datos de enfermedad extraganglionar activa. Por otro lado, aquellos que son VIH positivos casi siempre presentan enfermedad multifocal, síntomas sistémicos y afectación pulmonar o de otros órganos por la tuberculosis activa.

En el pasado, la **tuberculosis intestinal** contraída por beber leche contaminada era bastante frecuente como foco primario de tuberculosis. Actualmente, en los países desarrollados, la tuberculosis intestinal es, la mayoría de las veces, una complicación de una tuberculosis secundaria avanzada prolongada, secundaria a la deglución del material infeccioso expectorado. Típicamente, los gérmenes quedan atrapados en los agregados linfáticos mucosos del intestino delgado y grueso, que, posteriormente, experimentan un aumento de tamaño inflamatorio con ulceración de la mucosa que los reviste, particularmente en el íleon.

La figura 13.38 muestra todos los patrones de la tuberculosis.

Características clínicas

La tuberculosis secundaria localizada puede ser asintomática. Cuando aparecen manifestaciones, habitualmente son de inicio insidioso, y de forma gradual aparecen síntomas sistémicos y localizados. Los primeros, probablemente relacionados con las citocinas liberadas por los macrófagos activados (p. ej., TNF e IL-1), con frecuencia aparecen en las primeras fases de la evolución y entre ellos se encuentran malestar, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Con frecuencia, la fiebre es poco intensa (febrícula) y remitente (aparece a última hora de la tarde y después desaparece), y se producen sudores nocturnos. Con la afectación pulmonar progresiva aparecen cantidades crecientes de esputo, al principio mucoide y después purulento. Cuando hay cavitación, el esputo contiene bacilos tuberculosos. Hay cierto grado de hemoptisis en

Figura 13.37 Tuberculosis miliar del bazo. La superficie de corte muestra numerosos granulomas de color gris-blanquecino.

booksmedicos.org

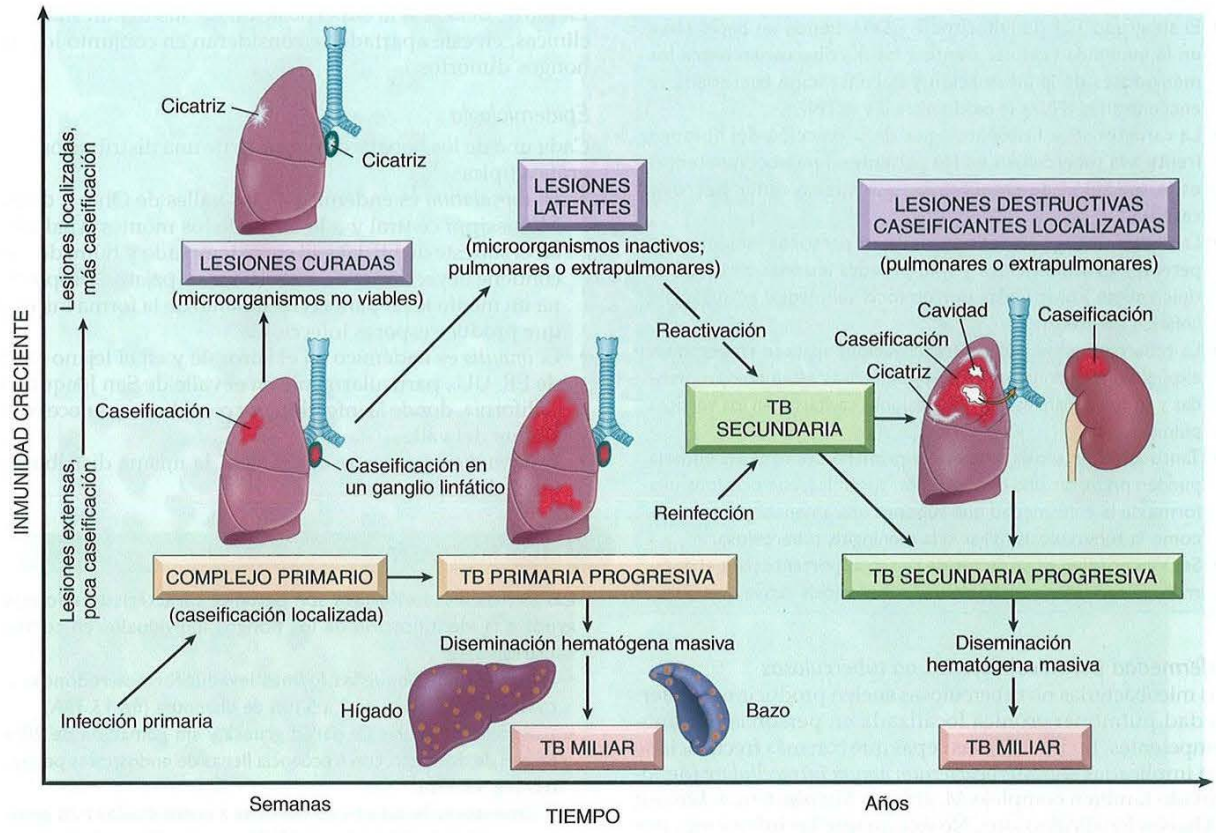


Figura 13.38 Evolución natural y espectro de la tuberculosis (TB). *(Adaptado de un esquema proporcionado por el Dr. R. K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Australia.)*

aproximadamente la mitad de todos los casos de tuberculosis pulmonar. Se puede producir dolor pleurítico por la extensión de la infección a las superficies pleurales. Las manifestaciones extrapulmonares de la tuberculosis son múltiples y dependen del sistema orgánico afectado (p. ej., la salpingitis tuberculosa se puede manifestar como infertilidad, la meningitis tuberculosa como cefalea y defectos neurológicos, y la enfermedad de Pott, como dolor de espalda y paraplejía). El diagnóstico de la enfermedad pulmonar se basa, en parte, en la historia clínica y en los hallazgos físicos y radiográficos de consolidación o cavitación en los vértices pulmonares. Sin embargo, en último término, se deben identificar bacilos tuberculosos.

La metodología más frecuente para diagnosticar la tuberculosis sigue siendo la demostración de bacilos acidorresistentes en el esputo con tinciones adecuadas o mediante el uso de la técnica fluorescente de auramina-rodamina. Los cultivos convencionales para la micobacteria necesitan hasta 10 semanas, pero los ensayos radiométricos basados en medio líquido que detectan el metabolismo de las micobacterias pueden dar resultados en 2 semanas. La amplificación mediante PCR se puede hacer en medios de cultivo líquidos con crecimiento, así como en cortes de tejido y permite identificar la micobacteria. Sin embargo, el cultivo sigue siendo la técnica de diagnóstico de referencia, dado que puede identificar los ocasionales casos negativos con PCR, al mismo tiempo que permite analizar la susceptibilidad a fármacos. Es preocupante que cada vez sea más frecuente la resistencia a múltiples fármacos, que se define como la resistencia de las micobacterias a dos o más de los fármacos principales empleados como tratamiento de la tuberculosis; la OMS estima que, en 2014, 500.000 pacientes se infectaron por vez primera por una tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Esto representa aproximadamente un 3% de los casos nuevos y un 20% de los casos previamente tratados. El epicentro de esta epidemia se localiza en Europa oriental y Rusia, zona en la que hasta un 20% de las nuevas infecciones se debieron en algunas regiones a cepas multirresistentes. Todavía mayor preocupación genera que un 5-10% de estos casos tengan una resistencia extensa a fármacos, que se define como la resistencia a un amplio espectro de antibióticos empleados actualmente frente a la tuberculosis.

El pronóstico depende de la extensión de la infección (localizada frente a diseminada), el estado inmunitario del huésped y la sensibilidad a antibióticos del germen. Cabe comprender que el pronóstico sea reservado en los casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos. En los casos persistentes puede desarrollarse una amiloidosis.

RESUMEN

TUBERCULOSIS

- La tuberculosis es una enfermedad granulomatosa crónica causada por *M. tuberculosis* y que suele afectar a los pulmones, aunque prácticamente todos los órganos extrapulmonares pueden verse afectados.
- La exposición inicial a las micobacterias provoca el desarrollo de una respuesta inmunitaria celular que aporta resistencia y produce hipersensibilidad (determinada por el resultado positivo en la prueba cutánea de la tuberculina).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- El subgrupo T_H1 de linfocitos T CD4+ tienen un papel clave en la inmunidad celular frente a las micobacterias; entre los mediadores de la inflamación y la contención bacteriana se encuentran el IFN-γ, el óxido nítrico y el TNF.
- La característica histopatológica de la reacción del huésped frente a la tuberculosis en los pacientes inmunocompetentes es la aparición de granulomas, que suelen tener necrosis caseosa.
- La tuberculosis pulmonar primaria en personas inmunocompetentes es asintomática y solo provoca lesiones cicatriciales, típicamente constituidas por un foco subpleural y un ganglio linfático de drenaje.
- La tuberculosis secundaria (reactivación) aparece en personas expuestas cuando las defensas inmunitarias están comprometidas y se suele manifestar como lesiones cavitarias en los vértices pulmonares.
- Tanto la tuberculosis progresiva primaria como la secundaria pueden provocar una diseminación sistémica, que ocasiona una forma de la enfermedad que suponga una amenaza para la vida, como la tuberculosis miliar o la meningitis tuberculosa.
- Ser VIH positivo es un factor de riesgo importante para el desarrollo o recrudecimiento de una tuberculosis activa.

Enfermedad por micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias no tuberculosas suelen producir una enfermedad pulmonar crónica localizada en personas inmunocompetentes. En EE. UU., las cepas que con más frecuencia se ven implicadas son *Mycobacterium avium intracellulare* (denominado también complejo *M. avium*), *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium abscessus*. No es raro que las infecciones por micobacterias no tuberculosas se manifiesten como enfermedad con cavitación en los lóbulos superiores, que recuerda a una tuberculosis, sobre todo en pacientes con antecedentes de tabaquismo o alcoholismo prolongado. Es frecuente que exista una enfermedad pulmonar obstructiva crónica concomitante (EPOC, fibrosis quística, neumoconiosis).

En las personas inmunodeprimidas (principalmente pacientes VIH seropositivos), la infección por el complejo *M. avium* se manifiesta como una enfermedad diseminada, asociada a signos y síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso). Es frecuente encontrar hepatoesplenomegalia y linfoadenopatías, indicativas de afectación del sistema mononuclear fagocítico por el patógeno oportunista, y también aparecen síntomas digestivos, como diarrea y mala absorción. La afectación pulmonar a menudo resulta indistinguible de la tuberculosis en pacientes con sida. La infección diseminada por el complejo *M. avium* en pacientes con sida suele aparecer en fases tardías de la evolución, cuando los recuentos de linfocitos T CD4+ son inferiores a 100 células/μl. Por eso, en el estudio del tejido no suelen identificarse granulomas, sino que aparecen macrófagos espumosos con abundantes micobacterias atípicas.

Histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis

Los hongos dimorfos, como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*, se manifiestan como afectación pulmonar aislada, como habitualmente se observa en pacientes inmunocompetentes infectados, o como enfermedad diseminada en sujetos inmunodeprimidos. Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T son críticas para contener la infección y, por tanto, los pacientes con alteración de la inmunidad mediada por células, como los que tienen el VIH, son propensos a la infección sistémica. En parte, debido a la superposición de sus manifestaciones clínicas, en este apartado se consideran en conjunto los tres hongos dimorfos.

Epidemiología

Cada uno de los hongos dimorfos tiene una distribución geográfica típica:

- *H. capsulatum* es endémico en los valles de Ohio y del río Mississippi central y a lo largo de los montes Apalaches en el sudeste de EE. UU. El suelo templado y húmedo, que contiene deyecciones de murciélagos y pájaros, proporciona un medio ideal para el crecimiento de la forma micelial, que produce esporas infecciosas.
- *C. immitis* es endémico en el suroeste y en el lejano Oeste de EE. UU., particularmente en el valle de San Joaquín de California, donde la infección por coccidias se conoce como «fiebre del valle».
- *B. dermatitidis* muestra en EE. UU. la misma distribución que la histoplasmosis.

MORFOLOGÍA

Las formas levaduriformes son bastante características, lo que ayuda a la identificación de los hongos individuales en cortes tisulares:

- *H. capsulatum:* pequeñas formas levaduriformes redondas u ovaladas que miden de 2 a 5 μm de diámetro (fig. 13.39A).
- *C. immitis:* esférulas de pared gruesa y sin gemación de 20 a 60 μm de diámetro, con frecuencia llenas de endosporas pequeñas (fig. 13.39B).
- *B. dermatitidis:* levaduras de ovaladas a redondeadas más grandes que las de *Histoplasma* (5-25 μm de diámetro), que se reproducen con una gemación de base amplia característica (fig. 13.39C y D).

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden adoptar la forma de: 1) *infección pulmonar aguda (primaria);* 2) *enfermedad pulmonar crónica (granulomatosa),* o 3) *enfermedad miliar diseminada.* Los nódulos pulmonares primarios, formados por agregados de macrófagos llenos de gérmenes, se asocian a lesiones similares en los ganglios linfáticos regionales. Estas lesiones se convierten en granulomas pequeños completos con células gigantes, y pueden presentar necrosis central y, posteriormente, fibrosis y calcificación. La similitud con la tuberculosis primaria es sorprendente, y la diferenciación precisa la identificación de las formas levaduriformes (que se ven mejor con la tinción de plata). Los síntomas clínicos simulan un síndrome seudogripal, la mayoría de las veces autolimitado. En el paciente vulnerable se produce enfermedad pulmonar cavitaria crónica, con predilección por los lóbulos superiores, que recuerda la forma secundaria de la tuberculosis. Es frecuente que estos hongos den lugar a lesiones perihiliares con aspecto de masa, que radiológicamente recuerdan a un carcinoma broncógeno. En esta fase pueden aparecer tos, hemoptisis e incluso disnea y dolor torácico.

En niños y en los adultos inmunodeprimidos, particularmente en los que tienen infección por el VIH, puede aparecer enfermedad diseminada (análoga a la tuberculosis miliar). En estas circunstancias, no hay granulomas bien formados, sino que, por el contrario, se observan acumulaciones focales de fagocitos llenos de formas levaduriformes dentro del hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el tejido linfático del tubo digestivo y la médula ósea. También se pueden

booksmedicos.org

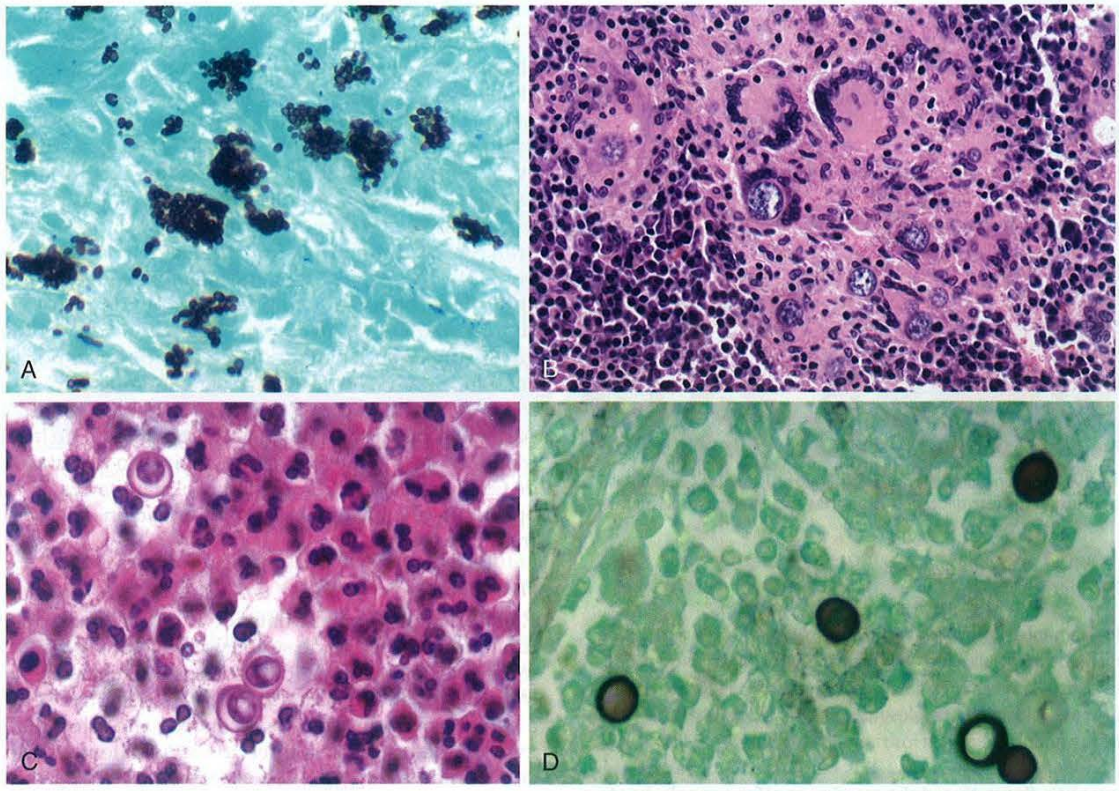


Figura 13.39 (A) Formas levaduriformes de *Histoplasma capsulatum* llenan los fagocitos de un ganglio linfático de un paciente con histoplasmosis diseminada (tinción de plata). (B) Coccidioidomicosis con esférulas intactas dentro de células gigantes multinucleadas. (C) Blastomicosis con levaduras en gemación redondeadas, mayores que los neutrófilos. Obsérvense la gruesa pared característica y los núcleos (que no se ven en otros hongos). (D) Tinción de plata que muestra la gemación de base amplia presente en *Blastomyces immitis*.

afectar las glándulas suprarrenales y las meninges, y en una pequeña proporción de casos se forman úlceras en la nariz y en la boca, en la lengua o en la laringe. La enfermedad diseminada produce una enfermedad febril consuntiva con hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Con frecuencia, las infecciones cutáneas producidas por la diseminación de *Blastomyces* inducen una llamativa hiperplasia epitelial y se pueden confundir con un carcinoma escamoso.

Neumonía en el paciente inmunodeprimido

La aparición de un infiltrado pulmonar y signos de infección (p. ej., fiebre) son algunas de las complicaciones más frecuentes y graves en los pacientes con supresión del sistema inmunitario por una enfermedad, por uso de fármacos inmunodepresores o por radioterapia con fines terapéuticos. Una amplia variedad de gérmenes «oportunistas», muchos de los cuales rara vez producen infecciones en personas normales, pueden provocar infecciones en estos pacientes, y con frecuencia participa más de un germen. Los patógenos pulmonares más frecuentes son: 1) bacterias (*P. aeruginosa*, especies de micobacterias, *L. pneumophila* y *Listeria monocytogenes*); 2) virus (citomegalovirus y herpes), y 3) hongos (*P. jiroveci*, especies de *Candida*, especies de *Aspergillus* y *Cryptococcus neoformans*).

Infección por citomegalovirus

La infección por citomegalovirus (CMV), un miembro de la familia de virus del herpes, puede manifestarse de muchas formas, según la edad y el estado inmunitario del huésped. Las células infectadas por el virus tienen gigantismo citoplásmico y nuclear. El núcleo contiene típicamente una gran inclusión rodeada por un halo claro («ojo de búho»), que justifica el nombre de la forma clásica de enfermedad sintomática que aparece en recién nacidos –*enfermedad por inclusión citomegálica*–. Aunque la enfermedad por inclusión citomegálica clásica afecta a muchos órganos, las infecciones por CMV se describen aquí porque en los adultos inmunodeprimidos, en particular los pacientes con sida y en los receptores de trasplantes alógenos de células madre hematopoyéticas, la neumonitis por CMV es un problema grave.

La transmisión del CMV se puede producir por varios mecanismos, según el grupo de edad:

- El feto se puede infectar por vía transplacentaria a partir de una infección recién adquirida o reactivada en la madre (infección *congénita* por CMV).
- El virus se puede transmitir al bebé por las secreciones cervicales o vaginales en el momento del parto o, posteriormente, por la leche materna de una madre con una infección activa (infección *perinatal* por CMV).
- Los niños preescolares, especialmente en guarderías infantiles, pueden adquirirlo mediante la saliva. Los niños pequeños infectados de esta forma transmiten fácilmente el virus a sus progenitores.
- En personas mayores de 15 años de edad, la vía venérea es la principal forma de transmisión, aunque el virus también se puede propagar por secreciones respiratorias y por la vía fecal-oral.
- Se puede producir transmisión yatrógena a cualquier edad, a través de los trasplantes de órganos o con transfusiones sanguíneas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

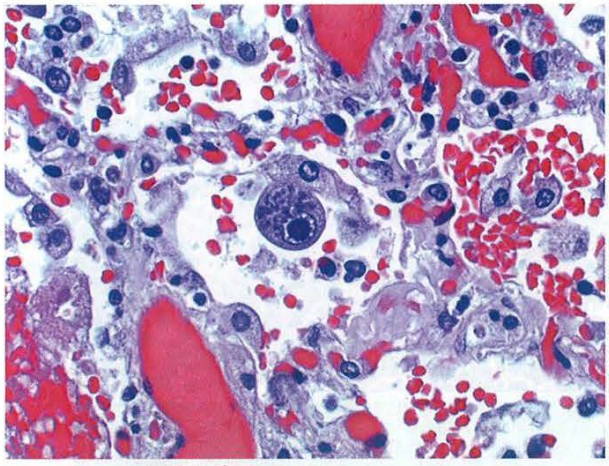


Figura 13.40 Infección pulmonar por citomegalovirus. En una célula ampliada se ve una inclusión nuclear diferenciada y varias inclusiones citoplásmicas.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, se observa fácilmente el aumento característico del tamaño de las células infectadas por CMV. En los órganos glandulares se afectan las células epiteliales parenquimatosas; en el encéfalo, las neuronas; en los pulmones, los macrófagos alveolares, y las células epiteliales y endoteliales; y en los riñones, las células epiteliales tubulares y endoteliales glomerulares. **Las células infectadas tienen un aumento llamativo del tamaño, con frecuencia hasta alcanzar un diámetro de 40 µm, y muestran pleomorfismo celular y nuclear.** Suelen observarse inclusiones intranucleares basófilas prominentes que ocupan la mitad del diámetro nuclear y que, en general, están separadas de la membrana nuclear por un halo claro (fig. 13.40). Dentro del citoplasma de estas células también se pueden ver inclusiones basófilas de menor tamaño.

Mononucleosis por citomegalovirus

En niños y adultos sanos, la enfermedad casi siempre es asintomática. En estudios realizados en todo el mundo, del 50 al 100% de los adultos muestran anticuerpos anti-CMV en el suero, lo que es indicativo de una exposición previa. La manifestación clínica más frecuente de la infección por CMV en el paciente inmunocompetente después del período neonatal es una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa, caracterizada por fiebre, linfocitosis atípica, linfoadenopatía y hepatomegalia, acompañadas de resultados anómalos en las pruebas de función hepática, lo que indica la presencia de una hepatitis leve. La mayoría de los pacientes se recuperan de la mononucleosis por CMV sin secuelas, aunque la excreción del virus en los líquidos corporales puede persistir durante meses o años. Independientemente de la presencia o ausencia de síntomas después de la infección, una vez infectada, la persona será seropositiva de por vida. El virus permanece latente dentro de los leucocitos, que son el principal reservorio.

Infección por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos

La infección por CMV relacionada con la inmunodepresión es más frecuente en los receptores de trasplantes (como de corazón, hígado, riñones, pulmón o células madre hematopoyéticas) y en pacientes con sida. Puede tratarse de una infección primaria o de la reactivación de una latente. El CMV es el patógeno vírico oportunista más frecuente en el sida.

En todos estos contextos, las infecciones diseminadas por CMV afectan, principalmente, a los pulmones (neumonitis), al aparato digestivo (colitis) y a la retina (retinitis); en general, el sistema nervioso central no resulta afectado. En el pulmón, la infección se asocia a típicos cambios citomegálicos, infiltrados mononucleares y focos de necrosis, que pueden evolucionar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Es posible que exista necrosis intestinal con ulceraciones, que puede ser extensa y causar la aparición de unas «seudomembranas» (v. capítulo 15) y una diarrea debilitante. La retinitis por CMV, que es, con diferencia, la forma más frecuente de enfermedad oportunista por CMV, puede aparecer sola o acompañada de la afectación de los pulmones o del tubo gastrointestinal. El diagnóstico de infección por CMV se establece demostrando la presencia de las características inclusiones víricas en los cortes de tejido, con un cultivo para virus positivo, confirmando un aumento de las concentraciones de anticuerpos frente al virus, o detectando ADN de CMV mediante PCR cualitativa o cuantitativa. Esta última opción ha revolucionado la monitorización de los pacientes tras el trasplante.

Pneumocystis

P. jiroveci (anteriormente llamado *P. carinii*), un germen oportunista que en el pasado se consideraba un protozoo, actualmente se clasifica como hongo. Las evidencias serológicas indican que prácticamente todas las personas se exponen a este germen durante los primeros años de vida y en la mayoría de los casos la infección sigue latente. La reactivación con desarrollo de una enfermedad clínica se observa de forma casi exclusiva en personas inmunodeprimidas. De hecho, los pacientes con sida son extremadamente susceptibles de infección por *P. jiroveci* y también puede infectar a lactantes con una malnutrición grave, así como a personas inmunodeprimidas (sobre todo tras someterse a un trasplante de órganos, o sometidas a quimioterapia citotóxica o que reciben tratamiento con corticoesteroides). En los pacientes con sida, el riesgo de infectarse por *P. jiroveci* aumenta en proporción inversa al recuento de linfocitos T CD4+, de forma que las cifras inferiores a 200 células/µl tienen un potente valor predictivo. La infección por *Pneumocystis* queda limitada, en gran medida, a los pulmones, donde ocasiona una neumonitis intersticial.

MORFOLOGÍA

Las áreas pulmonares afectadas contienen un **exudado intraalveolar espumoso rosado** característico con hematoxilina-eosina (H-E) (exudado «algodonoso») (fig. 13.41A). Los tabiques están engrosados por edema e infiltrado mononuclear mínimo. Se necesitan tinciones especiales para visualizar el germen. La tinción con plata de cortes de tejido muestra unos **quistes con forma redondeada o de copa** (4-10 µm de diámetro) en el exudado alveolar (fig. 13.41B).

El diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis* se debería plantear en todos los pacientes inmunodeprimidos que presenten síntomas respiratorios y alteraciones en la radiografía de tórax. Aparece tos seca, fiebre y disnea en el 90-95% de los sujetos en los que es típica la evidencia radiológica de infiltrados bilaterales basales y perihiliares. Es frecuente la hipoxia, y las pruebas de función pulmonar muestran un defecto pulmonar restrictivo. El método más sensible y eficaz para diagnosticar este cuadro es identificar el germen en un esputo inducido o en el líquido del lavado broncoal-

booksmedicos.org

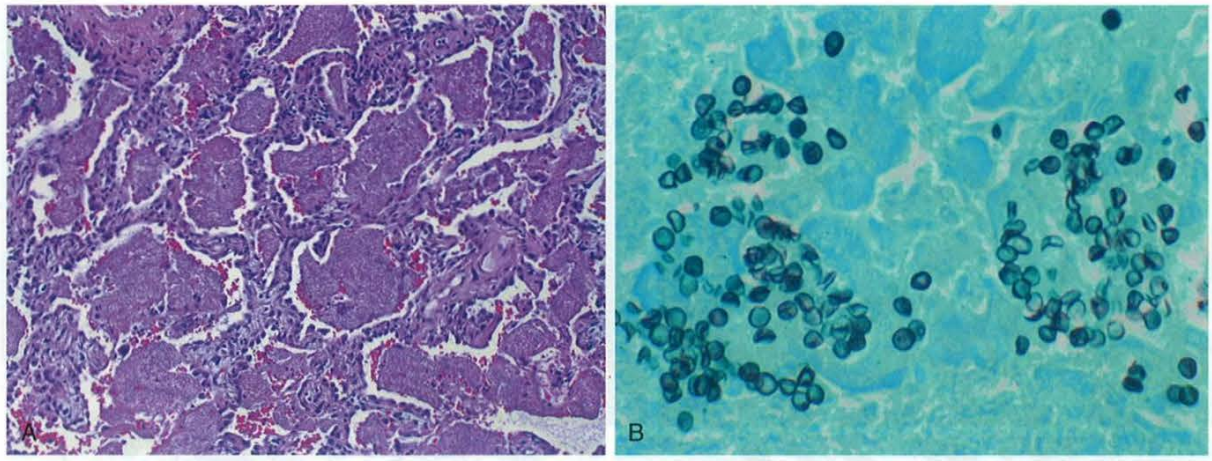


Figura 13.41 Neumonía por *Pneumocystis*. (A) Los alvéolos están ocupados por un exudado acelular espumoso característico. (B) La tinción de plata muestra los quistes en forma de copa y redondeados dentro del exudado.

veolar mediante inmunofluorescencia. Si se inicia el tratamiento antes de que la afectación sea extensa, el pronóstico de recuperación es bueno; sin embargo, como es probable que persistan gérmenes residuales, sobre todo en pacientes con sida, las recaídas son frecuentes, salvo que se corrija la inmunodeficiencia de base o se administre tratamiento profiláctico.

Infecciones por hongos oportunistas

Candidiasis

Candida albicans es el hongo causante de enfermedad más frecuente. Normalmente coloniza la cavidad oral, el tubo digestivo y la vagina en muchas personas. La candidiasis sistémica (con neumonía asociada) es una enfermedad limitada a pacientes inmunodeprimidos y tiene manifestaciones variables.

MORFOLOGÍA

En los cortes tisulares, *C. albicans* se manifiesta como formas levaduriformes (blastoconidios), seudohifas e hifas verdaderas (fig. 13.42A). Las seudohifas son un importante dato diagnóstico y representan células de levaduras en gemación unidas entre sí por los extremos en las constricciones, simulando, de esta forma, hifas fúngicas verdaderas. Los gérmenes se pueden ver con tinciones habituales de H-E, aunque suelen usarse tinciones «fúngicas» especiales (plata metenamina de Gomori, ácido peryódico de Schiff) para definir mejor los patógenos.

Características clínicas

La candidiasis puede afectar a las membranas mucosas, a la piel y a los órganos profundos (candidiasis invasiva). Dentro de estas presentaciones tan variadas, las siguientes deben ser descritas de forma breve:

- *Infección superficial de las superficies mucosas de la cavidad oral (muguet).* Esta es la presentación más frecuente. La proliferación florida de los hongos crea unas seudomembranas blanco-grisáceas, de aspecto sucio, constituidas por gérmenes y células inflamatorias y restos de tejido apelmazados. En planos más profundos, existe hiperemia mucosa e inflamación. El muguet se observa en recién nacidos, pacientes debilitados, niños que reciben corticoesteroides orales para el asma y después de un ciclo de antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora bacteriana normal competitiva. El otro grupo de riesgo importante incluye a pacientes VIH positivos; se debe evaluar a quienes muestran muguet oral sin otro motivo evidente para detectar una infección por el VIH.
- La *vaginitis* es muy frecuente en las mujeres, especialmente en diabéticas, gestantes o que toman anticonceptivos orales.
- La *esofagitis* es frecuente en pacientes con sida y en los que tienen neoplasias malignas hematolinfáticas. Estos pacientes tienen disfagia (deglución dolorosa) y dolor retroesternal; la endoscopia muestra placas y seudomembranas blancas similares a las encontradas en otras superficies mucosas.
- La *infección cutánea* se puede manifestar de muchas formas diferentes, como las infecciones de la uña *(onicomicosis)*, de los pliegues ungueales *(paroniquia)*, de los folículos pilosos *(foliculitis)*, de la piel intertriginosa húmeda, como en las axilas o los espacios interdigitales de manos y pies *(intertrigo)*, y la piel del pene *(balanitis)*. El *exantema del pañal* es una infección candidiásica cutánea que se observa en el perineo de los lactantes, en la región de contacto con pañales húmedos.
- La *candidiasis mucocutánea crónica* es una enfermedad refractaria crónica que afecta a las mucosas, a la piel, al cabello y a las uñas; se asocia a una amplia variedad de defectos de los linfocitos T de base. Entre ellos se incluye el *síndrome de Job*, que es un trastorno hereditario caracterizado por diversas alteraciones, incluido un defecto de la respuesta de los linfocitos T_H17, importantes para controlar las infecciones fúngicas (v. capítulo 5).
- La *candidiasis invasiva* implica la diseminación hematógena de los gérmenes hasta diversos tejidos u órganos. Entre los patrones frecuentes están los siguientes: 1) absceso renal; 2) absceso miocárdico y endocarditis; 3) afectación encefálica (generalmente meningitis, aunque también se producen microabscesos parenquimatosos); 4) endoftalmitis (se puede afectar prácticamente cualquier estructura ocular); 5) abscesos hepáticos, y 6) neumonía por *Candida*, que habitualmente se manifiesta como infiltrados nodulares bilaterales que recuerdan a una neumonía por *Pneumocystis* (v. anteriormente). Los pacientes con leucemia aguda que tienen una neutropenia profunda después de la quimioterapia tienen una propensión par-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

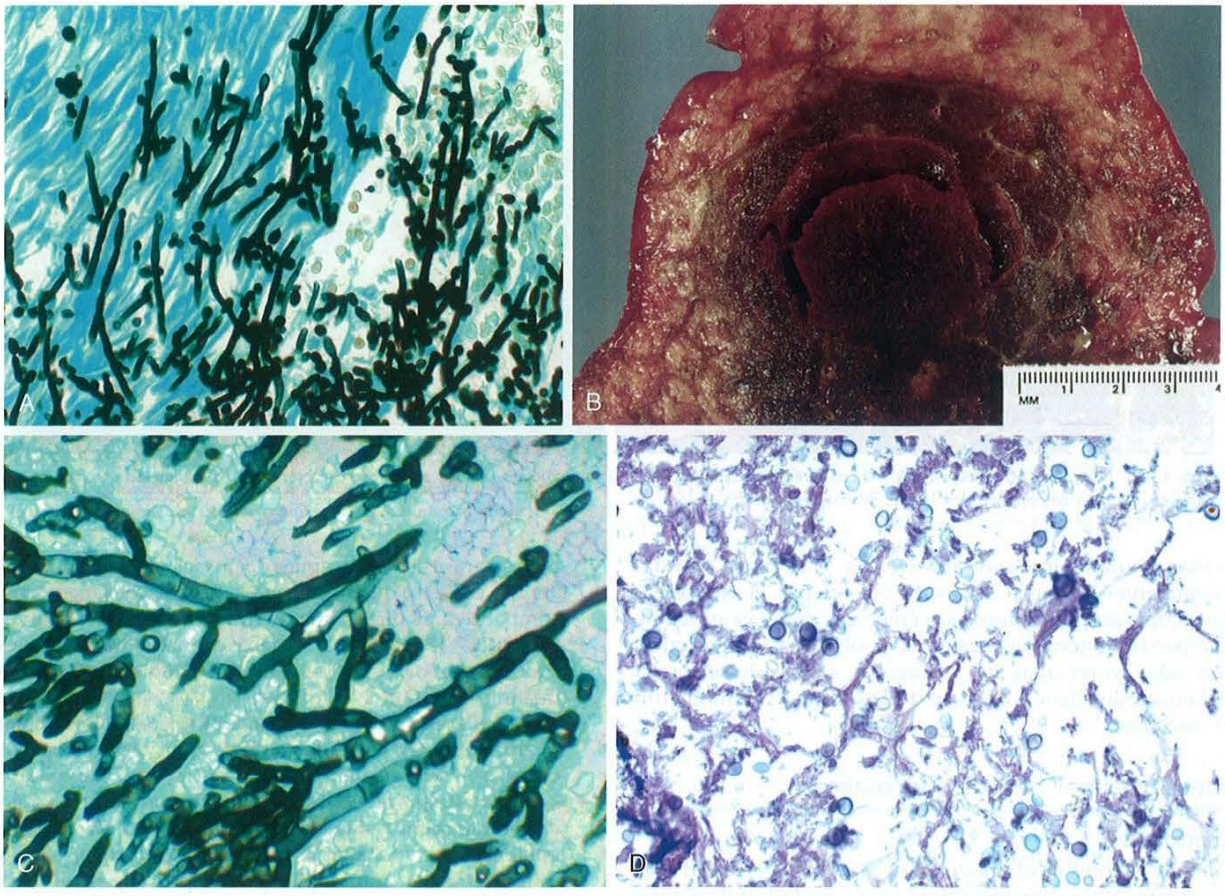


Figura 13.42 Morfología de las infecciones por hongos. (A) *Candida* tiene seudohifas y esporas en gemación (tinción de plata). (B) Aspergilosis invasiva (aspecto macroscópico) pulmonar en un receptor de trasplante de células madre hematopoyéticas. (C) La tinción con plata metenamina de Gomori (GMS) muestra hifas tabicadas que se ramifican en ángulo agudo, compatibles con *Aspergillus*. (D) Criptococosis pulmonar en un paciente con sida. Los microorganismos muestran cierta variabilidad del tamaño. *(B, por cortesía del Dr. Dominick Cavuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

ticular a presentar enfermedad sistémica. La endocarditis por *Candida* es la endocarditis fúngica más frecuente y suele aparecer en pacientes con válvulas cardíacas protésicas o en personas que consumen drogas por vía intravenosa.

Criptococosis

La *criptococosis*, producida por *C. neoformans*, se manifiesta casi exclusivamente como una infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos, en particular en los que tienen sida o neoplasias malignas hematolinfáticas.

MORFOLOGÍA

El hongo, una levadura de 5-10 µm, tiene una cápsula gelatinosa gruesa y se reproduce por gemación (fig. 13.42D). Sin embargo, al contrario que con *Candida*, no se ven seudohifas ni hifas verdaderas. Identificar la cápsula es un dato diagnóstico clave. En los cortes convencionales teñidos con H-E la cápsula no se visualiza directamente, pero se puede identificar un «halo» claro que corresponde al área ocupada por la cápsula y que rodea a cada uno de los hongos. Se tiñe con tinta china o con ácido peryódico de Schiff y resalta de forma eficaz el hongo. El antígeno del polisacárido capsular es el sustrato del análisis de aglutinación con látex para el criptococo, que es positivo en más del 95% de los pacientes infectados por el germen.

Características clínicas

Habitualmente, la criptococosis se manifiesta como enfermedad pulmonar o del sistema nervioso central, o diseminada. El criptococo se suele adquirir mediante inhalación de aerosoles de tierra o heces de pájaros contaminadas. El hongo se localiza, inicialmente, en los pulmones y, después, se disemina a otras localizaciones, particularmente a las meninges. Las localizaciones de afectación se caracterizan por una respuesta tisular variable, desde una proliferación florida de gérmenes gelatinosos con infiltrado de células inflamatorias mínimo o ausente (en pacientes inmunodeprimidos) hasta una reacción granulomatosa (en el huésped más reactivo). En el sistema nervioso central, estos hongos crecen formando masas gelatinosas dentro de las meninges o expanden los espacios perivasculares de Virchow-Robin y producen las denominadas «lesiones en burbuja de jabón».

booksmedicos.org

Mohos oportunistas

La *mucormicosis* y la *aspergilosis invasiva* son infecciones infrecuentes que casi siempre están limitadas a pacientes inmunodeprimidos, en particular a los que presentan neoplasias malignas hematolinfáticas y neutropenia profunda, a los que reciben tratamiento con corticoesteroides o a los receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

MORFOLOGÍA

La mucormicosis está producida por la clase de hongos *Zygomycetes*. *Rhizopus* y *Mucor* son los dos hongos de importancia médica de esta clase. Sus hifas **no están tabicadas** y se ramifican en ángulos rectos; por el contrario, las hifas del género *Aspergillus* están **tabicadas** y se ramifican con ángulos más agudos (fig. 13.42C). Tanto estos como *Aspergillus* producen una reacción inespecífica supurativa, a veces granulomatosa, con **predilección por la invasión de la pared de los vasos sanguíneos, y producen hemorragia, necrosis vascular e infarto** (fig. 13.42B).

Características clínicas

En la *mucormicosis rinocerebral* y *pulmonar*, los hongos *Zygomycetes* tienden a colonizar la cavidad nasal o los senos y se extienden directamente hacia el encéfalo, la órbita, y otras estructuras de la cabeza y el cuello. Los pacientes con cetoacidosis diabética tienen mayor probabilidad de presentar una forma invasiva fulminante de mucormicosis rinocerebral. La enfermedad pulmonar puede estar localizada (p. ej., lesiones cavitarias) o se puede manifestar radiológicamente con una afectación «miliar» difusa.

La *aspergilosis invasiva* se localiza preferentemente en los pulmones y la mayoría de las veces se manifiesta como una neumonía necrosante (v. fig. 13.42B). La diseminación sistémica, especialmente el encéfalo, es una complicación que con frecuencia es mortal.

La *aspergilosis broncopulmonar alérgica* aparece en pacientes con asma que presentan un empeoramiento de los síntomas producido por una reacción de hipersensibilidad de tipo I contra el hongo que crece en los bronquios. Estos sujetos con frecuencia tienen anticuerpos IgE circulantes frente a *Aspergillus* y eosinofilia periférica.

El *aspergiloma* («bola micótica») se produce por colonización del hongo de cavidades pulmonares preexistentes (p. ej., bronquios dilatados o quistes pulmonares, lesiones cavitarias postuberculosis). Estas lesiones pueden actuar como válvulas de la bola y ocluir la cavidad, predisponiendo de esta forma a la infección y a la hemoptisis.

Enfermedad pulmonar en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La enfermedad pulmonar sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con infección por el VIH. Aunque el uso de los potentes fármacos antirretrovirales y la quimioprofilaxis eficaz ha reducido en gran medida la incidencia y mejorado el pronóstico, la plétora de entidades implicadas hace que el diagnóstico y el tratamiento de estos cuadros supongan un claro reto.

- A pesar de la importancia que se da a las infecciones «oportunistas», se debe recordar que las bacterianas que afectan a las vías respiratorias bajas causadas por los patógenos «habituales» son extremadamente frecuentes en la infección por el VIH. Los gérmenes implicados son *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* y los bacilos gramnegativos. Las neumonías bacterianas son más frecuentes y graves, y se asocian con más frecuencia a bacteriemia en los pacientes con infección por el VIH que en los no infectados.
- No todos los infiltrados pulmonares de las personas con infección por el VIH son infecciosos. Una amplia gama de enfermedades no infecciosas, como sarcoma de Kaposi (v. capítulos 5 y 10), linfoma no hodgkiniano pulmonar (v. capítulo 12) y cáncer primario pulmonar, aparecen con una frecuencia aumentada y se deben descartar.
- El recuento de linfocitos T CD4+ suele ser útil para limitar el diagnóstico diferencial. En general, las infecciones tuberculosa y bacteriana se producen con recuentos de CD4+ levemente suprimidos (más de 200 células/µl); la neumonía por *Pneumocystis* se produce cuando el recuento es inferior a 200/µl y las infecciones por CMV y el complejo *M. avium* son infrecuentes hasta fases muy tardías de la enfermedad (recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 50 células/µl).

Por último, un punto importante es que la enfermedad pulmonar de los pacientes con infección por el VIH puede relacionarse con más de una causa y que incluso los patógenos frecuentes pueden ocasionar un trastorno con manifestaciones atípicas.

TUMORES PULMONARES

Aproximadamente el 95% de los tumores primarios pulmonares son carcinomas y el 5% restante constituyen un grupo misceláneo en el que se encuentran neoplasias carcinoides, malignos mesenquimatosos (p. ej., fibrosarcomas, leiomiosarcomas), linfomas y algunas lesiones benignas. El tumor benigno más frecuente es un «hamartoma» esférico, pequeño (1-4 cm) y bien delimitado que, en la radiografía de tórax, suele identificarse como una «lesión numular». Está constituido, principalmente, por tejido cartilaginoso maduro mezclado con grasa, tejido fibroso y vasos en porcentajes variables. Se ha demostrado que existen alteraciones citogenéticas clonales, lo que indica que se trata realmente de una neoplasia benigna y que el nombre hamartoma (que indica una alteración durante el desarrollo) induce a error.

Carcinomas

El carcinoma de pulmón es la causa más importante de muertes por cáncer en los países industrializados. Durante mucho tiempo ha mantenido esta posición entre los hombres de EE. UU., y es responsable aproximadamente de un tercio de los fallecimientos por cáncer en este grupo, aunque ya se ha convertido en la principal causa de muerte por cáncer también entre las mujeres. Las estimaciones para el año 2016 de la American Cancer Society incluían unos 221.200 casos nuevos de cáncer de pulmón y 158.040 muertes. La incidencia entre los hombres se está reduciendo de forma gradual, pero en el sexo femenino sigue aumentando, y desde 1987 el número de mujeres que fallecen por cáncer de pulmón ha ido aumentando en comparación con el cáncer de mama. Estas preocupantes cifras reflejan que la incidencia de tabaquismo ha aumentado mucho en las mujeres durante los últimos 50 años. La incidencia máxima de cáncer de pulmón ocurre en personas de 50-70 años. En el momento del diagnóstico más

booksmedicos.org

Tabla 13.6 Clasificación histológica de los tumores pulmonares epiteliales malignos (clasificación de 2015 de la OMS, versión simplificada)

Adenocarcinoma
Subtipos acinar, papilar, micropapilar, sólido, predominantemente lepídico, mucinoso
Carcinoma escamoso
Carcinoma de células grandes
Carcinoma neuroendocrino
Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Tumor carcinoide
Carcinomas mixtos
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma de células pequeñas combinado
Otras variantes morfológicas infrecuentes
Carcinoma sarcomatoide
Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma de células gigantes

del 50% de los pacientes ya tienen metástasis a distancia y un 25% más tienen enfermedad en ganglios regionales. El pronóstico del cáncer de pulmón continúa siendo desolador: la supervivencia a los 5 años para todos los estadios combinados es de aproximadamente el 16%, cifra que no se ha modificado mucho en los últimos 35 años; incluso en la enfermedad localizada en el pulmón, la supervivencia a los 5 años solo es del 45%.

Los cuatro tipos histológicos principales de carcinoma de pulmón son adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma microcítico (de célula pequeña; un subtipo de carcinoma neuroendocrino) y carcinoma de células grandes (tabla 13.6). En algunos casos, se encuentra una combinación de patrones histológicos (p. ej., carcinoma microcítico y adenocarcinoma). La asociación más potente con el tabaquismo se describe para los carcinomas epidermoides y microcíticos, pero también se asocia al adenocarcinoma. De hecho, en estos últimos años, posiblemente como consecuencia de los cambios en el tabaquismo en EE. UU., el adenocarcinoma ha sustituido al carcinoma epidermoide como tumor pulmonar primario más frecuente. Los adenocarcinomas también son, con gran diferencia, los tumores pulmonares primarios más frecuentes entre mujeres, pacientes que nunca han fumado o menores de 45 años.

Hasta hace poco tiempo, los carcinomas de pulmón se clasificaban en dos grandes grupos: carcinoma de células pequeñas pulmonar (CCPP) y carcinoma no de células pequeñas pulmonar (CNCPP), grupo que incluía adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes y carcinomas neuroendocrinos de células grandes. Esta clasificación ha sido sustituida recientemente por la clasificación de 2015 de la Organización Mundial de la Salud (la tabla 13.6 recoge una versión simplificada de la misma). El motivo para esta división histórica es que virtualmente todos los CCPP han metastatizado cuando se diagnostican. Por eso, el mejor tratamiento es la quimioterapia sistémica, asociada o no a radioterapia. Por el contrario, es más probable que los CNCPP sean resecables y suelen responder mal a la quimioterapia convencional. Sin embargo, actualmente se dispone de tratamientos frente a determinadas oncoproteínas específicas que se encuentran en algunos subtipos de CNCPP, sobre todo adenocarcinomas, aunque también carcinomas epidermoides. Por eso, cuando se disponga de tejido adecuado, se realiza el análisis molecular del CNCPP para determinar si está indicado el tratamiento dirigido. Además, la nueva inmunoterapia (bloqueo de puntos de control, que se comenta en el capítulo 6) ha sido aprobada para un subtipo de CNCPP y se está analizando en el CCPP.

Etiología y patogenia

Igual que sucede con otros cánceres, los carcinomas del pulmón asociados al tabaco se producen por la acumulación progresiva de mutaciones directoras, que permiten la transformación de células progenitoras benignas pulmonares en células neoplásicas que tienen todas las características del cáncer. La secuencia de cambios moleculares no se produce al azar, sino que suele seguir una secuencia paralela a la progresión histológica hacia el cáncer. Así, la inactivación de los posibles genes supresores de tumores localizados en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) es un acontecimiento precoz muy frecuente, mientras que las mutaciones del gen supresor de tumores *TP53* y del oncogén *KRAS* son relativamente tardías. Algunos cambios genéticos, como la pérdida de material del cromosoma 3p, aparecen incluso en el epitelio bronquial benigno de los fumadores que no tienen cáncer de pulmón, lo que sugiere que extensas áreas de la mucosa respiratoria son mutágenas por la exposición a carcinógenos («efecto de campo»). Sobre este terreno abonado, las células que acumulan otras mutaciones son las que se acaban convirtiendo en un cáncer.

Un subgrupo de adenocarcinomas (aproximadamente un 10% en los pacientes caucásicos y 30% en los asiáticos), que aparecen principalmente en mujeres no fumadoras, contienen mutaciones activadoras del *receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*, una tirosina cinasa receptora que estimula vías distales que fomentan el crecimiento y en las que están implicadas RAS, PI3K y otras moléculas transmisoras de señales. Es importante recordar que estos tumores son sensibles a los fármacos inhibidores de la transmisión de señales por EGFR, aunque la respuesta suele durar poco. Las mutaciones de *EGFR* y *KRAS* (en un 30% de los adenocarcinomas) son excluyentes entre ellas, como cabe suponer dado que KRAS se encuentra distal a EGFR. Otras mutaciones «susceptibles de ser inhibidas» se han descrito con una frecuencia menor en adenocarcinomas (4-6% del total), como mutaciones que activan otras tirosina cinasas del tipo ALK, ROS1, HER2 o c-MET. Cada una de estas cinasas se antagoniza de forma óptima con un fármaco distinto, lo que ha generado una nueva era de tratamiento oncológico «personalizado» en el cáncer de pulmón, en la que la genética del tumor orienta el tratamiento.

En lo que respecta a los factores carcinógenos, **existen potentes evidencias de la relación entre el tabaco y, en mucha menor medida, otros carcinógenos ambientales y la aparición de las mutaciones que originan el cáncer de pulmón.** Aproximadamente un 90% de los cánceres de pulmón afectan a fumadores activos o exfumadores recientes. Además, existe una correlación casi lineal entre la frecuencia de cáncer de pulmón y el número de cajetilla-años de consumo tabáquico. El aumento del riesgo es 60 veces superior entre los fumadores habituales importantes (dos cajetillas diarias durante 20 años) que en los no fumadores. Por motivos poco claros, las mujeres son más sensibles a los carcinógenos del tabaco que los hombres. Aunque el abandono del consumo reduce el riesgo de sufrir un cáncer de pulmón con el tiempo, nunca recupera sus valores basales y los cambios genéticos que anteceden al desarrollo de un cáncer pulmonar pueden persistir durante muchos años en el epitelio bronquial de los antiguos fumadores. El tabaquismo pasivo (cercanía a fumadores) también incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón, igual que el consumo de tabaco en pipa o de puros, aunque solo de forma modesta.

booksmedicos.org

Otros factores carcinógenos asociados a exposiciones profesionales actúan en conjunto con el tabaco y pueden en ocasiones producir un cáncer de pulmón por sí mismos; ejemplos de este grupo son los trabajadores de las minas de uranio, profesionales que emplean el amianto y la inhalación de polvo que contiene arsénico, cromo, níquel o cloruro de vinilo. Un ejemplo esencial de la interacción sinérgica entre dos carcinógenos lo representan el amianto y el tabaco. La exposición al amianto de no fumadores aumenta 5 veces el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, mientras que este aumento alcanza 55 veces entre los grandes fumadores expuestos.

Aunque el tabaco y otros factores ambientales tienen una importancia clave en el desarrollo del cáncer de pulmón, no todos los individuos expuestos al tabaco desarrollan cáncer (solo lo hace un 11% de los fumadores importantes). Es muy probable que los efectos mutágenos de los carcinógenos se modifiquen por factores genéticos (hereditarios). Recuerde que muchas sustancias químicas tienen que sufrir una activación metabólica mediada por factores del sistema de enzimas de la P-450 monooxigenasa (v. capítulo 6). Los individuos con determinados polimorfismos de los genes P-450 tienen una mayor capacidad de activar los procarcinógenos presentes en el humo del tabaco y por eso están expuestos a dosis más altas de carcinógenos y tienen un riesgo mayor de sufrir cáncer de pulmón. De un modo parecido, los individuos cuyos linfocitos de sangre periférica sufren una rotura cromosómica tras la exposición a los carcinógenos relacionados con el tabaco (genotipo sensible a mutágenos) tienen un riesgo 10 veces mayor de sufrir un cáncer de pulmón que los controles.

Estableciendo una analogía con la secuencia adenoma-carcinoma del colon, se propone que algunos adenocarcinomas infiltrantes de pulmón se originan a través de una secuencia hiperplasia adenomatosa-adenocarcinoma *in situ*-adenocarcinoma infiltrante atípica. Los estudios en modelos murinos de lesión pulmonar han identificado una población de células multipotenciales en la unión del conducto bronquioloalveolar, llamadas *células madre bronquioloalveolares (CMBA)*. Cuando se produce una lesión pulmonar, las CMBA multipotenciales proliferan y recuperan las células normales (células de Clara bronquiolares y células alveolares) presentes en esta localización, facilitando de este modo la regeneración epitelial. Se postula que las CMBA sufren el episodio iniciador (p. ej., una mutación somática de *KRAS*), que les permite escapar de los mecanismos de «punto de control» normales y causa la aparición de un adenocarcinoma pulmonar.

Los cambios secuenciales que producen el carcinoma epidermoide están bien demostrados; se encuentra una correlación lineal entre la intensidad de la exposición al humo del tabaco y la aparición de unos cambios epiteliales progresivamente más preocupantes, que empiezan con una hiperplasia inofensiva de células basales y metaplasia escamosa, para evolucionar a displasia escamosa y carcinoma *in situ*, antes de que aparezca el carcinoma infiltrante.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas de pulmón comienzan como pequeñas lesiones, que suelen ser firmes y de color gris-blanco. Pueden formar masas intraluminales, invadir la mucosa bronquial o dar lugar a grandes masas voluminosas que comprimen el parénquima pulmonar adyacente. Los **adenocarcinomas** suelen ser **periféricos,** pero también pueden localizarse cerca del hilio. En general, los adenocarcinomas crecen lentamente y forman masas de menor tamaño que otros subtipos, pero suelen producir metástasis generalizadas en un estadio temprano. Pueden asumir distintos patrones de crecimiento, incluido **acinar (formador de glándulas)** (fig. 13.43C); **papilar; mucinoso,** que a menudo es multifocal y puede manifestarse como una consolidación parecida a una neumonía; y **sólido.** Para diagnosticar la variante sólida de adenocarcinoma con frecuencia es preciso demostrar mucina intracelular con técnicas especiales.

El posible precursor del adenocarcinoma es la **hiperplasia adenomatosa atípica** (HAA) (fig. 13.43A), que parece progresar de forma escalonada a adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma mínimamente infiltrante (neoplasia < 3 cm de diámetro con un componente infiltrante < 5 mm) y adenocarcinoma infiltrante (un tumor de cualquier tamaño con un componente infiltrante > 5 mm). La HAA aparece como un foco de proliferación epitelial bien delimitado (de 5 mm de diámetro o menos) constituido por células cúbicas o cilíndricas bajas que tienen hipercromatismo nuclear, pleomorfismo y llamativo nucléolo. Los análisis genéticos han demostrado que la HAA es monoclonal y comparte muchas alteraciones moleculares con los adenocarcinomas (p. ej., mutaciones en *KRAS*).

El **adenocarcinoma *in situ*** (AIS; anteriormente llamado carcinoma bronquioloalveolar) suele afectar la porción periférica del pulmón como un nódulo solitario. Las características clave del AIS incluyen un diámetro de 3 cm o menos, crecimiento siguiendo estructuras preexistentes y conservación de la arquitectura alveolar (fig. 13.43B). Las células tumorales, que pueden ser mucinosas, no mucinosas o mixtas, crecen en una sola hilera a lo largo de los tabiques alveolares, que sirven como andamiaje. Por definición, el AIS no destruye la arquitectura alveolar ni infiltra el estroma con desmoplasia, porque estos rasgos plantean el diagnóstico de adenocarcinoma infiltrante.

Los **carcinomas escamosos** son más frecuentes en hombres que en mujeres y se correlacionan estrechamente con un antecedente de tabaquismo; tienden a **aparecer centralmente en bronquios de gran tamaño** y, finalmente, se extienden a los ganglios hiliares locales, aunque se diseminan fuera del tórax más tarde que otros tipos histológicos. Las lesiones grandes pueden experimentar necrosis central y producir **cavitación.** Las lesiones preneoplásicas que preceden, y habitualmente acompañan, al carcinoma escamoso invasivo están bien caracterizadas. Con frecuencia, los carcinomas escamosos están precedidos, durante años, por **metaplasia o displasia escamosa** en el epitelio bronquial, que después se transforma en **carcinoma *in situ,*** una fase que puede durar varios años (fig. 13.44). En la actualidad, se pueden identificar células atípicas en los frotis citológicos del esputo o en el líquido del lavado bronquial o el cepillado, aunque la lesión sea asintomática e indetectable en las radiografías. Finalmente, la pequeña neoplasia alcanza una fase sintomática, en la que una masa tumoral bien definida comienza a obstruir la luz de un bronquio de gran tamaño, con frecuencia produciendo atelectasia distal e infección. Simultáneamente, la lesión invade el tejido pulmonar circundante (fig. 13.45A). Histológicamente, estos tumores varían desde neoplasias escamosas bien diferenciadas que muestran perlas de queratina (fig. 13.45B) y puentes intercelulares hasta neoplasias mal diferenciadas que solo tienen características escamosas residuales mínimas.

Los **carcinomas de células grandes** son tumores epiteliales malignos indiferenciados que carecen de las características histológicas del carcinoma neuroendocrino y que no muestran diferenciación glandular o escamosa. Típicamente, las células tienen núcleos grandes, nucléolos prominentes y una cantidad moderada de citoplasma.

Los **carcinomas de células pequeñas pulmonares (CCPP)** suelen aparecer como **masas** gris pálido, **de localiza-**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

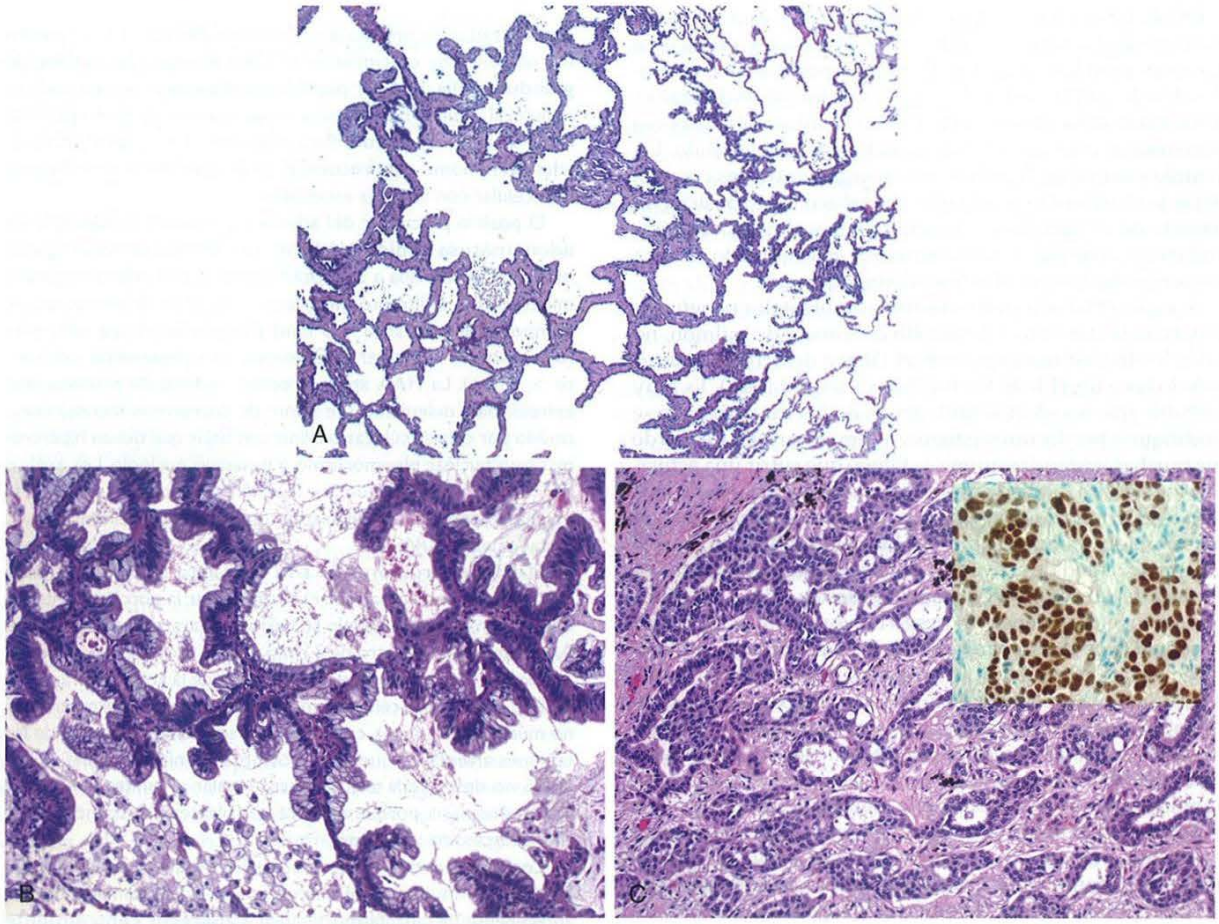


Figura 13.43 Adenocarcinoma y lesiones asociadas. (A) Hiperplasia adenomatosa atípica con epitelio cúbico y leve fibrosis intersticial. (B) Adenocarcinoma *in situ*, de tipo mucinoso, con un crecimiento característico a lo largo de los tabiques alveolares preexistentes, sin infiltración. (C) Adenocarcinoma con diferenciación de glándulas; el *recuadro* muestra la positividad para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), que aparece en la mayor parte de los adenocarcinomas pulmonares.

ción central, que se extienden hacia el parénquima pulmonar. Estos cánceres están constituidos por células tumorales relativamente pequeñas, con una morfología de redondeada a fusiforme, escaso citoplasma y una cromatina finamente granular en «sal y pimienta». Aparecen numerosas mitosis (fig. 13.46). Siempre existe necrosis, que puede ser extensa. Las células tumorales son frágiles y con frecuencia aparecen fragmentadas con «artefacto de estiramiento» en las biopsias pequeñas. Otro rasgo, que se aprecia mejor en la citología, es el amoldamiento nuclear que se debe a la estrecha aposición de las células tumorales que tienen escaso citoplasma. Estos tumores expresan distintos marcadores neuroendocrinos (tabla 13.7) y pueden secretar distintas hormonas polipeptídicas, que pueden provocar síndromes paraneoplásicos (v. más adelante). Cuando se diagnostican, la mayoría habrán provocado metástasis a los ganglios mediastínicos e hiliares. En la clasificación de 2015 de la OMS, el CCPP se ha agrupado junto con el carcinoma neuroendocrino de células grandes, otro tumor muy agresivo que muestra morfología neuroendocrina y que expresa marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina y CD56). En un 10% de los carcinomas de pulmón o menos aparecen **patrones mixtos** (carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma mixto, carcinoma de células pequeñas).

Cada uno de estos subtipos de cáncer tiende a diseminarse a los ganglios linfáticos de la carina, el mediastino y el cuello (ganglios escalenos) y la región clavicular y, más pronto o más tarde, a lugares alejados. La afectación del ganglio supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) es particularmente característica y a veces llama la atención sobre la existencia de un tumor primario oculto. Estos cánceres, cuando están avanzados, con frecuencia se extienden hacia los espacios pericárdico o pleural, con lo que producen inflamación y derrames. Pueden comprimir o infiltrar la vena cava superior y provocar congestión venosa o un síndrome de la vena cava. Las neoplasias apicales pueden invadir el plexo braquial o el simpático cervical y producir un intenso dolor en la distribución del nervio cubital o causar el síndrome de Horner (enoftalmos homolateral, ptosis, miosis y anhidrosis). Estas neoplasias apicales a veces se denominan **tumores de Pancoast,** y la combinación de hallazgos clínicos se conoce como **síndrome de Pancoast.** Con frecuencia, el tumor de Pancoast se acompaña de destrucción de la primera y segunda costillas, y a veces de las vértebras torácicas. Al igual que para otros cánceres, se han establecido categorías tumor-ganglio-metástasis (TNM) que indican el tamaño y la diseminación de la neoplasia primaria.

Características clínicas

Los carcinomas de pulmón son lesiones insidiosas que la mayoría de las veces se diseminan hasta ser irresecables antes de producir síntomas. En algunos casos, la tos y la expectoración crónicas resultan llamativas sobre una enfermedad resecable

booksmedicos.org

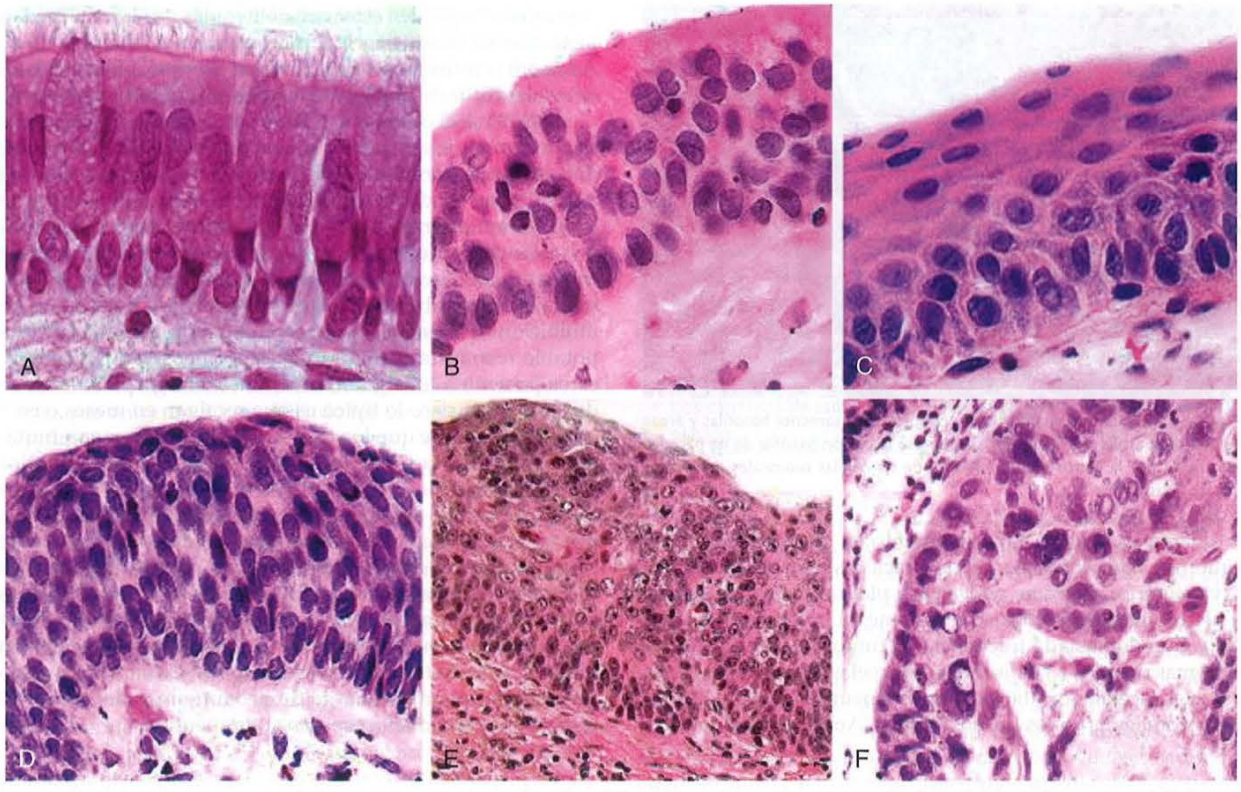


Figura 13.44 Lesiones precursoras de los carcinomas epidermoides. (A a C) Entre los cambios más tempranos (y «leves») del epitelio respiratorio lesionado por el tabaquismo se encuentran la hiperplasia de las células caliciformes (A) y la de las células basales (células de reserva) (B), y la metaplasia escamosa (C). (D) Otras alteraciones más ominosas son la aparición de displasia escamosa, que se caracteriza por la presencia de un epitelio escamoso alterado con pérdida de la polaridad nuclear, hipercromasia nuclear, pleomorfismo y figuras mitóticas. (E y F) A su vez, la displasia escamosa puede progresar en las fases de displasia leve, moderada y grave. El carcinoma *in situ* (CIS) (E) es la fase que precede inmediatamente al carcinoma escamoso invasivo (F) y, aparte de la ausencia de rotura de la membrana basal en el CIS, las características citológicas son similares a las del carcinoma desarrollado. *(A a E, por cortesía del Dr. Adi Gazdar, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. F, reproducido con autorización a partir de Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al, editors:* World Health Organization histological typing of lung and pleural tumors, *Heidelberg, 1999, Springer.)*

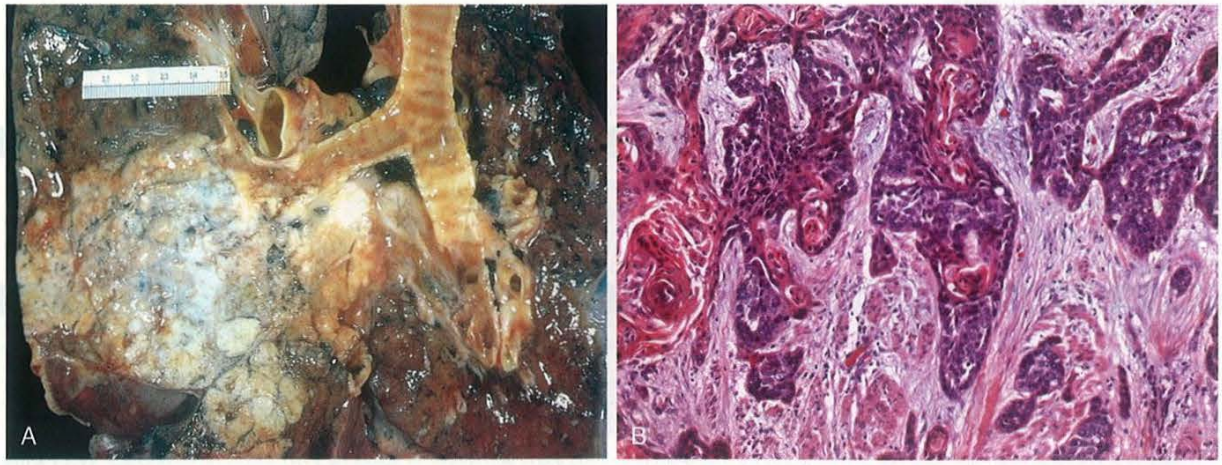


Figura 13.45 Carcinoma epidermoide. (A) Carcinoma epidermoide que aparece como una masa central (hiliar) con invasión del parénquima adyacente. (B) Carcinoma epidermoide bien diferenciado que muestra queratinización y perlas córneas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

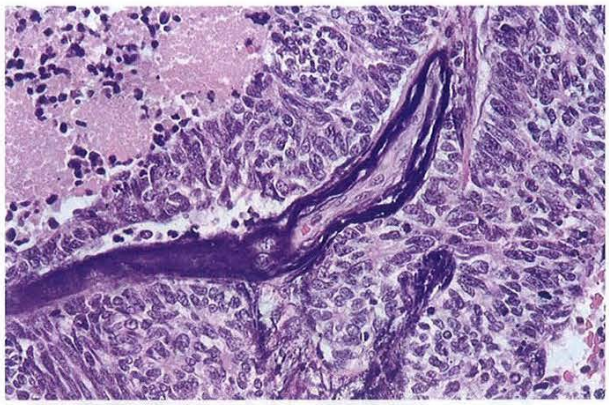


Figura 13.46 Carcinoma de células pequeñas densamente basófilas y áreas de necrosis *(arriba a la izquierda)*. Obsérvese la tinción basófila de las paredes vasculares por la incrustación del ADN de las células tumorales necróticas (efecto Azzopardi).

y todavía localizada. En el momento en que aparecen otros síntomas, como disfonía, dolor torácico, síndrome de la vena cava superior, derrame pericárdico pleural, o una atelectasia o neumonitis segmentaria persistente, el pronóstico es sombrío. Con demasiada frecuencia, el tumor se manifiesta con síntomas debidos a su diseminación metastásica hacia lugares como el encéfalo (cambios mentales o neurológicos), el hígado (hepatomegalia) o los huesos (dolor). Aunque las glándulas suprarrenales pueden estar casi obliteradas por la enfermedad metastásica, la insuficiencia corticosuprarrenal (enfermedad de Addison) es infrecuente, ya que suelen persistir suficientes islas de células corticales como para mantener la función suprarrenal.

En general, el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma se asocian a un pronóstico mejor que el CCPP. Cuando se detecta un carcinoma epidermoide o un adenocarcinoma antes de que produzcan metástasis o se diseminen de forma local (como ocurre en pacientes de alto riesgo sometidos a vigilancia radiológica), es posible conseguir la curación mediante lobulectomía o neumonectomía. Los adenocarcinomas no resecables que tienen mutaciones susceptibles de inhibición de tirosina cinasa, como EGFR, pueden tener una notable respuesta a inhibidores específicos. Unos pocos de estos pacientes consiguen remisiones a largo plazo incluso durante años, pero lo típico es que recaigan en meses o en 1 año. Es inevitable que los tumores resistentes tengan mutaciones nuevas, que pueden modificar la diana terapéutica por sí mismas (p. ej., una mutación adicional de *EGFR* que impide la unión del fármaco) o que evitan la dependencia que tiene el tumor de la diana farmacológica. Actualmente se están realizando grandes esfuerzos por comprender los mecanismos de la resistencia frente a los fármacos dirigidos para desarrollar estrategias que la impidan. Los inhibidores del punto de control inmunitario consiguen respuestas en un subgrupo de tumores, sobre todo los asociados al tabaco (quizá por una mayor carga de neoantígenos del tumor) y representan una nueva esperanza terapéutica.

Tabla 13.7 Comparación del carcinoma pulmonar de células pequeñas con el carcinoma pulmonar no de células pequeñas (adenocarcinoma y carcinoma escamoso)

Característica	Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Carcinoma pulmonar no de células pequeñas
Histología		
	Citoplasma escaso, núcleos hipercromáticos pequeños con patrón de cromatina fina, nucléolos poco evidentes, láminas difusas de células	Citoplasma abundante, núcleos pleomorfos con patrón de cromatina grueso, nucléolos con frecuencia prominentes, arquitectura glandular o escamosa
Marcadores neuroendocrinos		
Por ejemplo, gránulos con núcleo denso en la microscopia electrónica; expresión de cromogranina, sinaptofisina y CD56	Presentes	Ausentes
Marcadores epiteliales		
Antígeno de membrana epitelial, antígeno carcinoembrionario y filamentos intermedios de citoqueratina	Presentes	Presentes
Mucina	Ausente	Presente en los adenocarcinomas
Producción de hormonas peptídicas	Corticotropina, hormona antidiurética, péptido liberador de gastrina, calcitonina	Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH-rp) en el carcinoma escamoso
Alteraciones de los genes supresores tumorales		
Deleciones de *3p*	> 90%	> 80%
Mutaciones de *RB*	~90%	~20%
Mutaciones de *p16/CDKN2A*	~10%	> 50%
Mutaciones de *TP53*	> 90%	> 50%
Alteraciones de oncogenes dominantes		
Mutaciones de *KRAS*	Infrecuentes	~30% (adenocarcinomas)
Mutaciones de *EGFR*	Ausentes	~20% (adenocarcinomas, no fumadores, mujeres)
Reordenamientos de *ALK*	Ausentes	4-6% adenocarcinomas, no fumadores, a menudo tienen una morfología en anillo de sello
Respuesta a la quimioterapia y la radioterapia	Respuesta con frecuencia completa, pero se produce recidiva invariablemente	Incompleta

booksmedicos.org

Por el contrario y por desgracia, la situación del CCPP no se ha modificado casi nada. Estos tumores se han diseminado casi siempre cuando se detectan, aunque el tumor primario parezca pequeño y localizado, de forma que la resección quirúrgica no es una opción. Los CCPP son muy sensibles a quimioterapia, pero recaen siempre y de momento no se han introducido tratamientos dirigidos. La mediana de supervivencia sigue siendo 1 año, incluso con tratamiento, y solo un 5% de los pacientes siguen vivos a los 10 años. Dado que estos tumores tienen una muy elevada carga de mutaciones, posiblemente sean inmunógenos. Por eso, los tratamientos del punto de control inmunitario han obtenido respuestas alentadoras en pacientes con CCPP avanzados.

Además de los efectos directos de las células tumorales, se estima que entre un 3 y un 10% de los pacientes con cáncer de pulmón sufren un *síndrome paraneoplásico* (v. capítulo 6). Entre los que se encuentran: 1) hipercalcemia producida por la secreción de un péptido relacionado con la hormona paratiroidea; 2) síndrome de Cushing (por un aumento de la producción de corticotropina); 3) síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; 4) síndromes neuromusculares, como síndrome miasténico, neuropatía periférica y polimiositis; 5) acropaquia y osteoartropatía pulmonar hipertrófica, y 6) alteraciones de la coagulación, como tromboflebitis migratoria, endocarditis no bacteriana y coagulación intravascular diseminada. Generalmente, la hipercalcemia se encuentra en las neoplasias escamosas, los síndromes hematológicos, en los adenocarcinomas y los síndromes neurológicos, en las neoplasias de células pequeñas, aunque abundan las excepciones.

RESUMEN

CARCINOMA PULMONAR

- Los tres subtipos histológicos principales de cáncer son el adenocarcinoma (el más frecuente), el carcinoma epidermoide y el carcinoma de células pequeñas, cada uno de los cuales es diferente a nivel genético y clínico. Los adenocarcinomas son los cánceres más frecuentes en general y son especialmente frecuentes en mujeres y no fumadores.
- El tabaco es el factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón.
- Las lesiones precursoras incluyen la hiperplasia adenomatosa atípica y el adenocarcinoma *in situ*, en el caso del adenocarcinoma, y la displasia escamosa en el carcinoma epidermoide.
- Los tumores de 3 cm o menos caracterizados por un crecimiento puro siguiendo estructuras preexistentes sin infiltración del estroma se llaman adenocarcinoma *in situ*.
- Los CCPP se tratan con quimioterapia, porque casi todos tienen metástasis al diagnóstico. Los demás carcinomas se pueden curar con cirugía cuando están limitados al pulmón. Los tratamientos dirigidos, como los inhibidores de EGFR en el adenocarcinoma con mutaciones de *EGFR*, pueden ser eficaces y representan un ejemplo excelente de tratamiento oncológico personalizado. La inmunoterapia se encuentra en fase de desarrollo, pero es prometedora.
- Los cánceres de pulmón producen diversos síndromes paraneoplásicos.

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides son malignos y están constituidos por células que contienen gránulos de neurosecreción con núcleo denso en el citoplasma y que, con menos frecuencia, pueden secretar polipéptidos con actividad hormonal. Se consideran carcinomas neuroendocrinos de bajo grado y se subclasifican en típicos y atípicos, a menudo, ambas lesiones son resecables y curables. En ocasiones forman parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple (v. capítulo 20). Los carcinoides bronquiales aparecen adultos jóvenes (media de edad: 40 años) y representan aproximadamente el 5% de todas las neoplasias pulmonares.

MORFOLOGÍA

La mayor parte de los carcinoides se originan en los bronquios principales y crecen adoptando uno de dos patrones: 1) una masa intraluminal esférica polipoidea y obstructiva (fig. 13.47A), o 2) una placa mucosa que penetra la pared bronquial para extenderse a modo de abanico por el tejido peribronquial –denominada **lesión en cuello de camisa**–. Incluso las lesiones penetrantes empujan hacia la sustancia pulmonar siguiendo un frente amplio y están bien delimitadas. Los carcinoides periféricos son menos frecuentes. Aunque el 5-15% de los carcinoides han provocado

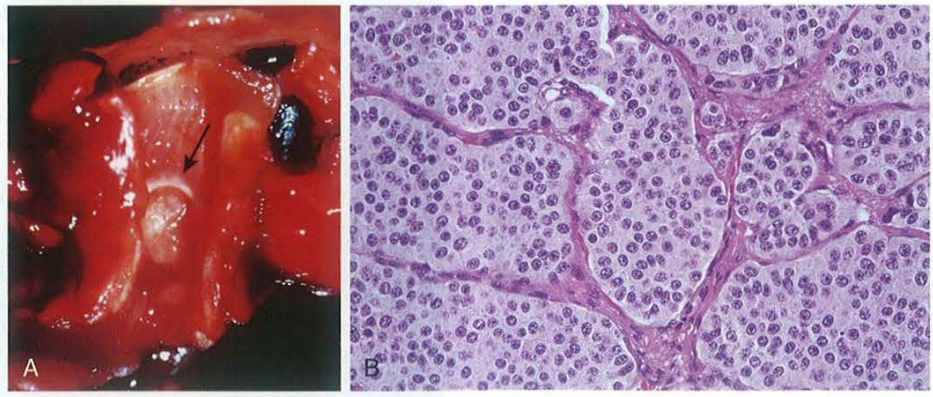


Figura 13.47 Carcinoide bronquial. (A) Carcinoide bronquial que crece como una masa esférica pálida *(flecha)* que protruye hacia la luz del bronquio. (B) El aspecto histológico muestra núcleos pequeños, redondeados y uniformes, así como un citoplasma moderado. *(Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois.)*

booksmedicos.org

metástasis en los ganglios hiliares en el momento de presentación, las metástasis a distancia son infrecuentes. Histológicamente, los **carcinoides típicos,** como sus equivalentes en el tubo gastrointestinal, están constituidos por nidos de células uniformes que tienen núcleos redondeados regulares con cromatina en «sal y pimienta», mitosis infrecuentes o ausentes y escaso pleomorfismo (fig. 13.47B). Los tumores **carcinoides atípicos** tienen más mitosis y pequeños focos de necrosis. Estos tumores se asocian a una mayor incidencia de metástasis ganglionares o a distancia que los carcinoides típicos. A diferencia de lo que sucede en los carcinoides típicos, en el 20-40% de los atípicos se demuestran mutaciones de *TP53*. El carcinoide típico y atípico, y el carcinoma neuroendocrino de células grandes y de células pequeñas pueden ser interpretados como un continuo de agresividad histológica y creciente potencial maligno en el espectro de las neoplasias neuroendocrinas pulmonares.

La mayor parte de los tumores carcinoides se manifiestan con signos o síntomas asociados al crecimiento intraluminal, como tos, hemoptisis e infecciones pulmonares y bronquiales de repetición. Los tumores periféricos suelen ser asintomáticos y se descubren de forma incidental en una radiografía de tórax. Es raro que los carcinoides pulmonares produzcan *síndrome carcinoide*, caracterizado por ataques intermitentes de diarrea, enrojecimiento y cianosis. La supervivencia descrita a los 5 y 10 años de los carcinoides típicos supera el 85%, pero estas cifras se reducen al 56 y 35% respectivamente, en el caso de los carcinoides atípicos.

LESIONES PLEURALES

Las enfermedades pleurales suelen ser complicación de una neumopatía de base. Las infecciones secundarias y las adherencias pleurales son hallazgos frecuentes en autopsia. Los trastornos primarios más importantes son: 1) infecciones bacterianas intrapleurales primarias, y 2) *mesotelioma maligno*, una neoplasia pleural primaria.

Derrame pleural y pleuritis

Los derrames pleurales (presencia de líquido en el espacio pleural) pueden ser trasudados o exudados. Cuando se trata de un trasudado, se denomina *hidrotórax*. La insuficiencia cardíaca congestiva es la causa más frecuente de hidrotórax bilateral. Un exudado, que se caracteriza por un contenido en proteínas > 30 g/l y, con frecuencia, células inflamatorias, es indicativo de pleuritis. Las cuatro causas principales de *exudado pleural* son: 1) invasión microbiana por extensión directa de una infección pulmonar o por diseminación hematógena (*pleuritis supurativa* o *empiema*); 2) cáncer (carcinoma pulmonar, neoplasias metastásicas en el pulmón o en la superficie pleural, mesotelioma); 3) infarto pulmonar, y 4) pleuritis vírica. Otras causas menos frecuentes de derrame pleural exudativo son el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la uremia y la cirugía torácica previa. Normalmente, los derrames malignos son grandes y, con frecuencia, hemorrágicos (*pleuritis hemorrágica*). El estudio citológico puede mostrar células malignas.

Sea cual sea la causa, los trasudados y los exudados serosos habitualmente se reabsorben sin efectos residuales si se controla la causa precipitante o si esta desaparece. Por el contrario, los derrames fibrinosos, hemorrágicos y supurativos pueden producir una organización fibrosa, que da lugar a adherencias o a un engrosamiento pleural difuso que a veces se calcifica.

Neumotórax, hemotórax y quilotórax

El término *neumotórax* se refiere a la presencia de aire o de otro gas en el espacio pleural. Puede aparecer en adultos jóvenes aparentemente sanos, habitualmente hombres, sin una neumopatía conocida (neumotórax simple o espontáneo), o como consecuencia de un trastorno torácico pulmonar (neumotórax secundario), como el enfisema o una fractura costal. El neumotórax secundario es la consecuencia de la rotura de cualquier lesión pulmonar situada cerca de la superficie pleural, lo que permite que el aire inspirado acceda a la cavidad pleural. Las lesiones pulmonares responsables incluyen el enfisema, el absceso pulmonar, la tuberculosis, el carcinoma y otros muchos procesos menos frecuentes. El soporte ventilatorio mecánico con presión elevada puede también provocar un neumotórax secundario.

El neumotórax puede tener varias posibles complicaciones. Una extravasación con mecanismo valvular puede crear un neumotórax a tensión que desplace el mediastino. Es posible que se produzca un deterioro de la circulación pulmonar, que podría llegar a ser mortal. Si la extravasación se sella y el pulmón no se expande en pocas semanas (espontáneamente o por una intervención médica o quirúrgica), se puede producir tanta cicatrización que impida su completa reexpansión. En estos casos, se acumula líquido seroso en la cavidad pleural y crea un hidroneumotórax. Con el colapso prolongado, el pulmón se hace vulnerable a la infección, al igual que la cavidad pleural cuando persiste la comunicación entre la cavidad y el pulmón. Por tanto, el empiema es una importante complicación del neumotórax (pioneumotórax).

El *hemotórax*, que es la acumulación de sangre completa (al contrario que el derrame hemorrágico) en la cavidad pleural, puede ser una complicación de la rotura de un aneurisma de la aorta intratorácica y casi siempre resulta mortal. En el hemotórax, a diferencia de lo que ocurre en los derrames pleurales hemorrágicos, la sangre se coagula dentro de la cavidad pleural.

El *quilotórax* es una acumulación pleural de líquido linfático lechoso que contiene microglóbulos de lípidos. El volumen total del líquido puede no ser grande, pero el quilotórax casi siempre es importante, porque implica la obstrucción de los conductos linfáticos principales, habitualmente por un cáncer intratorácico (p. ej., neoplasia mediastínica primaria o secundaria, como un linfoma).

Mesotelioma maligno

El mesotelioma maligno ha adquirido gran importancia porque guarda una estrecha relación con la exposición al amianto en el aire. Se trata de un cáncer poco frecuente de las células mesoteliales y suele aparecer en la pleura parietal o visceral; también se describe con una frecuencia mucho menor en el pericardio o el peritoneo. Aproximadamente un 80-90% de los pacientes con este cáncer refieren antecedentes de exposición al amianto. Las personas que trabajan directamente con esta sustancia (trabajadores de navieras, minas o empresas productoras de aislantes) tienen el máximo riesgo, pero se han descrito casos de mesotelioma maligno en personas cuya única exposición era residir cerca de una industria de amianto o ser familiar de un trabajador de una de ellas. El período de latencia para el desarrollo de un mesotelioma maligno tras la exposición inicial es prolongado, a menudo 25-40 años, lo que sugiere que algunas mutaciones directoras se adquieren lentamente, en un período de tiempo prolongado. Como se comentó anteriormente, la combinación de consumo de tabaco y exposición al amianto aumenta mucho

booksmedicos.org

el riesgo de sufrir un carcinoma de pulmón, pero no el riesgo de mesotelioma maligno.

Tras ser inhaladas, las fibras de amianto quedan en el organismo para toda la vida. Por eso, el riesgo a lo largo de la vida tras la exposición no se reduce con el tiempo (a diferencia de lo que sucede con el tabaco, porque el riesgo disminuye tras abandonarlo). Se ha planteado que las fibras de amianto se acumulan principalmente cerca de la capa de células mesoteliales, donde generan especies reactivas del oxígeno que producen lesiones y mutaciones en el ADN. La secuenciación del genoma del mesotelioma ha identificado múltiples mutaciones conductoras, muchas de las cuales se acumulan en vías relacionadas con la reparación del ADN, el control del ciclo celular y la transmisión de señales por factores de crecimiento. Es interesante destacar que uno de los genes mutados con más frecuencia en el mesotelioma esporádico, *BAP1*, codifica un gen supresor de tumores implicado en la reparación del ADN y que es afectado también por mutaciones en la línea germinal en las familias con alta incidencia de mesotelioma.

MORFOLOGÍA

Los mesoteliomas malignos con frecuencia están precedidos por **fibrosis pleural extensa y formación de placas extensas,** que se observan fácilmente en cortes de tomografía computarizada. Estos tumores comienzan en una zona localizada y, con el paso del tiempo, se extienden mucho, por crecimiento directo o por diseminación difusa a las superficies pleurales. En la autopsia, el pulmón afectado **aparece típicamente rodeado por una cubierta de tumor firme, blanco-amarillento con áreas gelatinosas variables,** que oblitera el espacio pleural (fig. 13.48). La neoplasia puede invadir directamente la pared torácica o el tejido pulmonar subpleural, pero las metástasis a distancia son infrecuentes. Las células mesoteliales normales son bifásicas y dan lugar a las células de revestimiento pleural, así como al tejido fibroso subyacente. En concordancia con esta capacidad, los mesoteliomas pueden adoptar tres aspectos morfológicos: 1) **epitelioide,** en el que las células cúbicas con pequeñas protrusiones papilares revisten unos espacios tubulares y microquísticos (es el patrón más frecuente y el que más se confunde con un adenocarcinoma de pulmón); 2) **sarcomatoso,** que muestra células fusiformes y en ocasiones fibroblásticas, que forman sábanas, y 3) **bifásico,** que tiene áreas epitelioides y sarcomatosas.

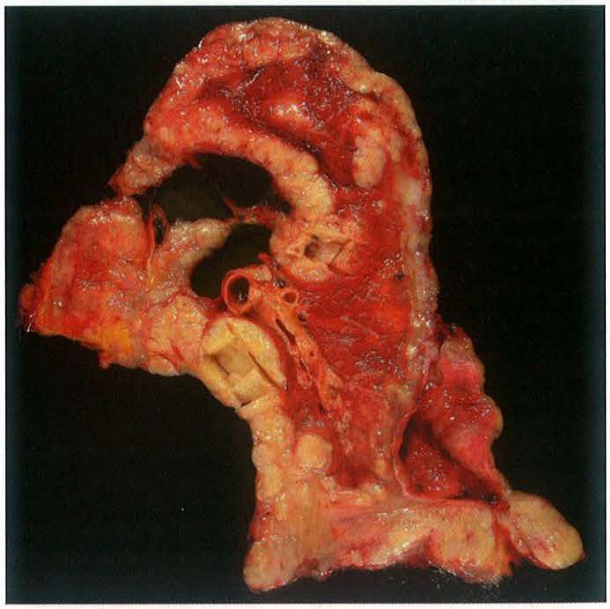


Figura 13.48 Mesotelioma maligno. Obsérvese el tumor pleural grueso, firme y blanco que reviste este pulmón cortado.

LESIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

Infecciones agudas

Las infecciones agudas de las vías respiratorias altas se encuentran entre las enfermedades más frecuentes que afectan al ser humano y la mayoría de las veces se manifiestan como un «catarro común». Las características clínicas son bien conocidas por todos: congestión nasal acompañada de secreción acuosa; estornudos; garganta seca, rasposa y dolorida, y un ligero aumento de la temperatura, que es más pronunciado en niños pequeños. Los patógenos más frecuentes son los rinovirus, aunque se han observado coronavirus, el virus sincitial respiratorio, los virus paragripales y de la gripe, adenovirus, enterovirus y, a veces, incluso, estreptococos β-hemolíticos del grupo A. En un número significativo de casos (en torno al 40%) no se puede determinar la causa; tal vez se descubran nuevos virus. La mayor parte de estas infecciones se producen en otoño e invierno y son agudas (habitualmente duran 1 semana o menos). En una pequeña proporción de casos, el catarro se puede complicar por la aparición de una otitis media o una sinusitis de causa bacteriana.

Además del catarro común, las infecciones del aparato respiratorio superior se pueden manifestar como síntomas y signos localizados en la faringe, la epiglotis o la laringe. La *faringitis aguda,* que se manifiesta por dolor de garganta, puede estar producida por muchos gérmenes. Con frecuencia, la faringitis leve con hallazgos físicos mínimos acompaña al catarro y es la forma más frecuente de faringitis. Se producen formas más graves con amigdalitis, asociadas a una marcada hiperemia y exudados, en las infecciones por estreptococos β-hemolíticos y adenovirus. Es importante reconocer y tratar precozmente la amigdalitis estreptocócica, debido a su capacidad de producir abscesos periamigdalinos («angina»), así como glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda. El virus de Coxsackie A puede producir vesículas y úlceras faríngeas (herpangina). La mononucleosis infecciosa, producida por el virus de Epstein-Barr (VEB), es una causa importante de faringitis y recibe el nombre de «enfermedad del beso» –el cual refleja el modo habitual de transmisión en personas no expuestas previamente–.

La *supraglotitis bacteriana* aguda es un síndrome predominante en niños pequeños que tienen una infección de la epiglotis por *H. influenzae,* en la que el dolor y la obstrucción de las vías respiratorias son los principales hallazgos. El inicio es súbito. El hecho de no determinar la necesidad de mantener una vía respiratoria abierta en un niño con esta enfermedad puede resultar mortal. La aparición de la vacunación contra *H. influenzae* ha reducido mucho la incidencia de esta enfermedad.

La *laringitis aguda* puede estar producida por la inhalación de irritantes o por reacciones alérgicas. Asimismo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

puede estar causada por los gérmenes que producen el catarro común y, habitualmente, afectan a la faringe y a las vías respiratorias nasales, además de a la laringe. Se deben mencionar brevemente dos formas infrecuentes pero importantes de laringitis: *tuberculosa* y *diftérica*. La primera es, casi siempre, la consecuencia de una tuberculosis activa prolongada, durante la cual se expectora esputo infectado. Afortunadamente, la laringitis diftérica es poco frecuente por la inmunización generalizada de los niños pequeños frente a la toxina diftérica. Después de su inhalación, *Corynebacterium diphteriae* se implanta en la mucosa de las vías respiratorias altas y elabora una potente exotoxina que produce necrosis del epitelio de la mucosa, acompañada de un exudado fibrinopurulento denso que crea la clásica seudomembrana superficial de color gris sucio de la difteria. Los principales riesgos de esta infección son el desprendimiento y la aspiración de la seudomembrana (que produce obstrucción de las vías respiratorias principales), y la absorción de las exotoxinas bacterianas (que causa miocarditis, neuropatía periférica o lesión de otros tejidos).

En los niños, el virus paragripal es la causa más frecuente de laringotraqueobronquitis, conocida popularmente como *crup*, aunque otros gérmenes, como el virus sincitial respiratorio, también pueden producir esta enfermedad. Aunque es autolimitada, la laringotraqueobronquitis puede producir un aterrador estridor inspiratorio, y una tos seca y persistente. En algunos casos, la reacción inflamatoria laríngea puede estrechar tanto las vías respiratorias que es posible que provoque insuficiencia respiratoria. Las infecciones víricas del aparato respiratorio superior predisponen al paciente a la infección bacteriana secundaria, particularmente por estafilococos, estreptococos y *H. influenzae*.

Carcinoma nasofaríngeo

Esta infrecuente neoplasia debe describirse por: 1) su intensa asociación epidemiológica con el VEB, y 2) la elevada frecuencia de este cáncer en los chinos, lo que plantea la posibilidad de que exista una oncogenia vírica sobre un trasfondo de susceptibilidad genética. El VEB infecta al paciente, primero, replicándose, en el epitelio nasofaríngeo y, después, infectando los linfocitos B de las amígdalas próximas. En algunas personas, esto produce transformación de las células epiteliales. Al contrario de lo que ocurre en el linfoma de Burkitt (v. capítulo 12), otro tumor asociado al VEB, el genoma del VEB, se encuentra en prácticamente todos los carcinomas nasofaríngeos, incluidos los que aparecen fuera de las zonas endémicas de Asia.

Las tres variantes histológicas son los carcinomas escamosos queratinizante y no queratinizante, y el indiferenciado; este último es el más frecuente y el que tiene una relación más estrecha con el VEB. La neoplasia indiferenciada se caracteriza por grandes células epiteliales con límites celulares indefinidos (crecimiento «sincitial») y prominentes nucléolos eosinófilos. En los carcinomas nasofaríngeos, las células tumorales se suelen acompañar de una notable presencia de linfocitos T, que parecen responder a antígenos víricos. Los carcinomas nasofaríngeos provocan invasión local, se extienden hasta los ganglios linfáticos cervicales y después metastatizan hacia localizaciones distantes. Tienden a ser radiosensibles, y se han descrito tasas de supervivencia a los 5 años del 50%, incluso en casos de cánceres avanzados. Se han descrito también respuestas a los inhibidores del punto de control inmunitario, lo que representa una estrategia terapéutica novedosa para los tumores que no responden al tratamiento convencional.

Tumores laríngeos

En la laringe se pueden producir tanto diversas lesiones no neoplásicas como neoplasias benignas y malignas de origen epitelial y mesenquimatoso, aunque solo los nódulos de las cuerdas vocales, los papilomas y los carcinomas escamosos son suficientemente frecuentes como para justificar un comentario. En todas estas enfermedades el síntoma inicial más frecuente es la disfonía.

Lesiones no malignas

Los *nódulos de las cuerdas vocales* («pólipos») son protrusiones hemisféricas lisas (habitualmente < 0,5 cm de diámetro) localizadas, la mayoría de las veces, en las cuerdas vocales verdaderas. Los nódulos están formados por tejido fibroso y revestidos por una mucosa escamosa estratificada que suele estar intacta, aunque es posible que se ulcere por el traumatismo de contacto con la otra cuerda vocal. Estas lesiones aparecen, principalmente, en fumadores intensos y en cantantes (nódulos de los cantantes), lo que indica que se deben a una irritación o un abuso crónicos.

El *papiloma laríngeo*, o *papiloma escamoso* de la laringe, es una neoplasia benigna, habitualmente de las cuerdas vocales verdaderas, que forma una excrecencia blanda de aspecto similar al de una frambuesa, raras veces mayor de 1 cm de diámetro. Histológicamente, está formado por múltiples proyecciones digitiformes delgadas apoyadas en ejes fibrovasculares centrales y revestidas por un epitelio escamoso estratificado típico y ordenado. Cuando el papiloma está en el borde libre de la cuerda vocal, es posible que el traumatismo provoque ulceración, que se puede acompañar de hemoptisis.

Habitualmente, los papilomas son únicos en adultos, aunque con frecuencia son múltiples en niños, en los que se denominan *papilomatosis respiratoria de repetición (PRR)*, porque típicamente tienden a recurrir después de su resección. Estas lesiones están producidas por el virus del papiloma humano (VPH) de tipos 6 y 11 y, con frecuencia, regresan espontáneamente en la pubertad. La transformación cancerosa es poco habitual. La causa más probable de su aparición en niños es la transmisión vertical por una madre infectada durante el parto. Por tanto, la reciente disponibilidad de la vacuna frente al VPH que puede proteger a las mujeres del grupo de edad fértil contra los tipos 6 y 11 proporciona una oportunidad eficaz para la prevención de la PRR en niños.

Carcinoma de laringe

El carcinoma de laringe representa solo el 2% de todos los cánceres. Suele aparecer en personas mayores de 40 años y es más frecuente en los hombres que en las mujeres (con un cociente entre los sexos de 7:1). Los factores medioambientales tienen mucha importancia en su etiología; casi todos los casos afectan a fumadores y también puede influir la exposición al alcohol y al amianto. Se han detectado secuencias del VPH aproximadamente en el 15% de los tumores, que tienden a tener un pronóstico mejor que otros carcinomas.

Aproximadamente el 95% de los cánceres de laringe son carcinomas epidermoides típicos. Es raro encontrar adenocarcinomas, posiblemente originados en las glándulas mucosas. El tumor se desarrolla directamente sobre las cuerdas vocales (tumores glóticos) en el 60-75% de los casos, pero también puede hacerlo proximal a las cuerdas (supraglótico; 25-40%) o distal a ellas (subglótico; < 5%). Los carcinomas epidermoides de laringe comienzan como lesiones *in situ*, que, posteriormente, se convierten en placas de color gris

booksmedicos.org

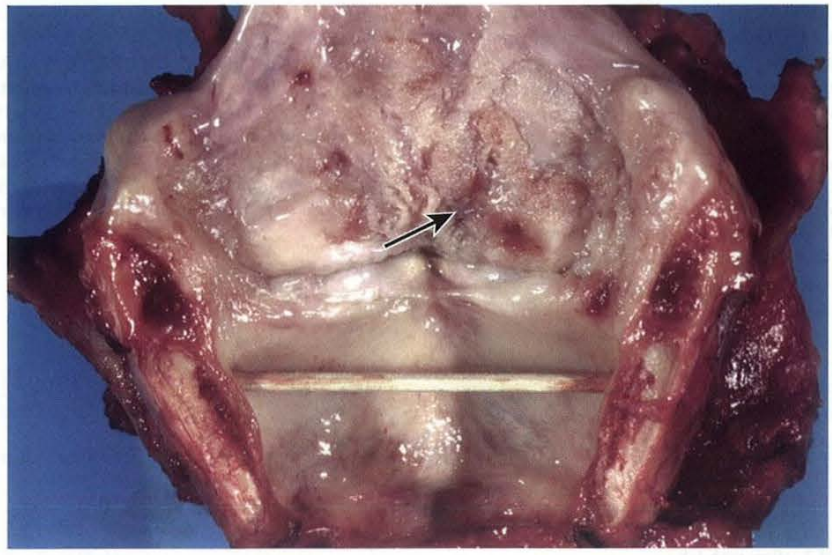


Figura 13.49 Carcinoma escamoso de laringe *(flecha)* que se origina en una localización supraglótica (por encima de la cuerda vocal verdadera).

perlado y arrugadas sobre la superficie mucosa, que se acaban ulcerando y adoptan un aspecto fungoso (fig. 13.49). Los tumores glóticos suelen ser carcinomas escamosos queratinizantes, bien o moderadamente diferenciados. Como cabría esperar con lesiones causadas por la exposición repetida a carcinógenos ambientales, la mucosa adyacente puede mostrar hiperplasia escamosa con focos de displasia o, incluso, carcinoma *in situ*.

Clínicamente, el carcinoma de laringe se manifiesta por una disfonía persistente. La localización del tumor en la laringe tiene una influencia significativa sobre el pronóstico. Por ejemplo, aproximadamente el 90% de los tumores glóticos están confinados a la laringe en el momento del diagnóstico. En primer lugar, como consecuencia de que interfieren en la movilidad de las cuerdas vocales, producen síntomas en fases tempranas de la evolución de la enfermedad; en segundo lugar, la región glótica tiene una vascularización linfática escasa y es poco frecuente su extensión más allá de la laringe. Por el contrario, la laringe supraglótica es rica en espacios linfáticos, y casi un tercio de estos tumores metastatizan en los ganglios linfáticos regionales (cervicales). Los tumores subglóticos tienden a permanecer clínicamente latentes y suelen manifestarse en estadios avanzados de la enfermedad. Con cirugía, radioterapia o tratamientos combinados, se puede curar a muchos pacientes, aunque aproximadamente un tercio de ellos mueren por la enfermedad. La causa habitual de la muerte es la metástasis generalizada con caquexia, a veces complicada por la infección pulmonar.

LECTURAS RECOMENDADAS

Armanios M, Blackburn EH: The telomere syndromes, *Nat Rev Genet* 13:693, 2013. *[Revisión del papel de la disfunción de los telómeros en la fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades.]*

Ashley V, Harris CC: Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study, *Nat Rev Cancer* 16:525, 2016. *[Comentario sobre la repercusión del tratamiento dirigido en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón.]*

Best DH, Austin ED, Chung WK, et al: Genetics of pulmonary hypertension, *Curr Opin Cardiol* 29:520, 2014. *[Descripción de los avances recientes en los mecanismos genéticos y moleculares de la hipertensión pulmonar.]*

Bittar HET, Yousem SA, Wenzel SE: Pathobiology of severe asthma, *Annu Rev Pathol* 10:511, 2015. *[Revisión que valora la biopatología del asma grave, las células inflamatorias y sus vías, los cambios estructurales y la remodelación y el tratamiento dirigido.]*

Boyton RJ, Altmann DM: Bronchiectasis: current concepts in pathogenesis, immunology, and microbiology, *Annu Rev Pathol* 11:523, 2016. *[Revisión de la patogenia de las bronquiectasias, centrada en las interacciones entre la inmunidad del huésped y los gérmenes.]*

Carmona EM, Kalra S, Ryu JH: Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment, *Mayo Clin Proc* 91:1946, 2016. *[Revisión concisa y actualizada sobre un trastorno todavía enigmático.]*

Hogg JC, Timens W: The pathology of chronic obstructive pulmonary disease, *Annu Rev Pathol* 4:435, 2009. *[Revisión que sigue teniendo importancia sobre la patogenia de la EPOC, en la que se destaca la implicación de la inflamación, la reparación tisular y la remodelación y la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas en la EPOC.]*

Lacasse Y, Girard M, Cormier Y: Recent advances in hypersensitivity pneumonitis, *Chest* 142:208, 2012. *[Esta revisión resume los aspectos clínicos y fisiopatológicos de la neumonitis por hipersensibilidad.]*

Leung CC, Yu ITS, Chen W: Silicosis, *Lancet* 379:2008, 2012. *[Revisión de la patogenia de la silicosis y su relación con la tuberculosis y el cáncer de pulmón.]*

Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, et al: Asthma genetics and personalized medicine, Lancet, *Respir Med* 2:405, 2014. *[Revisión de los marcadores genéticos que pueden desencadenar el asma y servir como posibles estrategias terapéuticas.]*

Orme IM, Robinson RT, Cooper AM: The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung, *Nat Immunol* 16:57, 2015. *[Comentario sobre el delicado equilibrio entre la respuesta del huésped, la TB, la inmunidad y la lesión tisular.]*

Postma DS, Rabe KF: The asthma-COPD overlap syndrome, *N Engl J Med* 373:1241, 2015. *[Revisión que compara la EPOC y el asma, destacando los rasgos comunes y diferenciales.]*

Semenova EA, Nagel R, Berns A: Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer, *Genes Dev* 29:1447, 2015. *[Revisión de la biopatología y las nuevas estrategias terapéuticas en el carcinoma pulmonar de células pequeñas.]*

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *J Am Coll Cardiol* 62(SupplD):34, 2013. *[Clasificación clínica basada en las características patológicas y hemodinámicas y abordajes terapéuticos.]*

Swanton C, Govinan R: Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer, *N Engl J Med* 374:1864, 2016. *[Revisión centrada en cómo las aportaciones de los conocimientos genómicos sobre la patogenia de cada subtipo de cáncer de pulmón han modificado el abordaje clínico de los pacientes afectados.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sweatt AJ, Levitt JE: Evolving epidemiology and definitions of the acute respiratory distress syndrome and early acute lung injury, *Clin Chest Med* 35:609, 2014. *[Comentario sobre la repercusión de la clasificación del SDRA en leve, moderado o grave con unas definiciones mejores, predicción de la mortalidad y estrategias de prevención y tratamiento.]*

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification, *J Thorac Oncol* 6:244, 2011. *[La clasificación más reciente de los tumores pulmonares, que incorpora rasgos clínicos, radiológicos, histológicos, moleculares y pronósticos actualizados.]*

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al: ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias, *Am J Respir Crit Care Med* 188:733, 2013. *[Clasificación actualizada de las neumopatías intersticiales, que es empleada de forma generalizada por clínicos, radiólogos y patólogos.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 14

Riñón y sistema colector

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Manifestaciones clínicas de las nefropatías 549
Glomerulopatías 550
Mecanismos de lesión glomerular y glomerulopatía 552
Enfermedades que afectan a los túbulos y al intersticio 564
Nefritis tubulointersticial 564
Lesión tubular aguda/necrosis 567
Enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos 569
Nefroesclerosis 569
Hipertensión maligna 570
Microangiopatías trombóticas 571
Nefropatía crónica 572
Enfermedades quísticas del riñón 573
Quistes simples 573
Nefropatía poliquística autosómica dominante (adulto) 574
Nefropatía poliquística autosómica recesiva (infantil) 575
Enfermedades quísticas medulares 575
Obstrucción al flujo de salida urinario 576
Cálculos renales (urolitiasis) 576
Hidronefrosis 577
Malformaciones congénitas y del desarrollo 578
Neoplasias 578
Neoplasias renales 578

El riñón es un órgano estructuralmente complejo que ha evolucionado para llevar a cabo varias funciones importantes: excreción de productos de desecho del metabolismo, regulación del agua y de la sal corporales, mantenimiento apropiado del equilibrio ácido, y secreción de varias hormonas y prostaglandinas. Las nefropatías son tan complejas como su estructura, pero su estudio se ve facilitado al dividirlas en las que afectan a los cuatro componentes morfológicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Este abordaje tradicional es útil, ya que las manifestaciones precoces de las enfermedades que afectan a cada uno de estos compartimentos tienden a ser características. Además, algunos componentes parecen ser más vulnerables a formas específicas de lesión renal; por ejemplo, con frecuencia, las glomerulopatías están mediadas de forma inmunitaria, mientras que los trastornos tubulares intersticiales más probablemente estén producidos por agentes tóxicos o infecciosos. A pesar de ello, en algunas afecciones están implicadas varias estructuras y la interdependencia funcional de las del riñón hace que el daño de una casi siempre afecte a las otras. Así, la lesión glomerular grave empeora el flujo sanguíneo a través del sistema vascular peritubular; por el contrario, la destrucción de los túbulos puede producir esclerosis glomerular, porque aumenta la presión intraglomerular e induce la síntesis de citocinas y quimiocinas. Cuando la nefropatía crónica evoluciona a su estadio más avanzado, que se llama nefropatía terminal, se suelen encontrar lesiones en los cuatro compartimentos renales. Dada la importante reserva funcional del riñón, a menudo los signos clínicos precoces de la lesión renal no se diagnostican y gran parte de la disfunción renal ocurre antes de que esta sea aparente clínicamente. Antes de analizar las enfermedades individuales del riñón, se analizan las manifestaciones clínicas de las nefropatías comunes a diversos trastornos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS NEFROPATÍAS

Las manifestaciones clínicas de las nefropatías se pueden agrupar en una serie de síndromes relativamente bien definidos. Algunos son propios de las glomerulopatías, mientras que otros son comunes a diversas nefropatías. Antes de enumerar estos síndromes, se deben definir una serie de términos.

- *Azoemia* es el aumento de la concentración de nitrógeno ureico en sangre y creatinina, y suele ser indicativo de una reducción de la filtración glomerular (FG). Esta puede disminuir como consecuencia de una nefropatía intrínseca o por causas extrarrenales. La *azoemia prerrenal* se produce cuando el riñón está hipoperfundido (en general, por una reducción del volumen de líquido extracelular). Esto reduce la FG sin presencia de lesiones en el parénquima renal y suele ser reversible si se corrige la hipoperfusión a tiempo. La *azoemia posrenal* ocurre cuando se obstruye el flujo de salida de la orina. El alivio de la obstrucción corrige la azoemia.
- Cuando la azoemia progresa hasta manifestaciones clínicas y anomalías bioquímicas sistémicas, se denomina *uremia*. Esta se caracteriza no solo por insuficiencia de la función excretora renal, sino también por un conjunto de alteraciones metabólicas y endocrinas, como consecuencia del daño renal. Además, existe afectación

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

secundaria gastrointestinal (p. ej., gastroenteritis urémica), neuromuscular (p. ej., neuropatía periférica) y cardiovascular (p. ej., pericarditis fibrinosa urémica).

A continuación se resumen de forma breve las diversas manifestaciones clínicas y síndromes de la nefropatía con sus características definitorias. Los dos síndromes asociados a las glomerulopatías más frecuentes, los síndromes nefrótico y nefrítico, se comentan de forma detallada.

- El *síndrome nefrótico* se caracteriza por lo siguiente:
  - *Proteinuria*, con una pérdida diaria de proteínas en la orina de 3,5 g o más en adultos (denominado «rango nefrótico»).
  - *Hipoalbuminemia*, con unas concentraciones de albúmina plasmática inferiores a 3 g/dl.
  - *Edema generalizado*, que es la manifestación clínica más evidente.
  - *Hiperlipidemia* y lipiduria.

  El síndrome nefrótico tiene distintas causas con una fisiopatología común, un trastorno de las paredes capilares de los glomérulos que determina un aumento de la permeabilidad a las proteínas plasmáticas. El aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular (MBG) puede deberse a alteraciones estructurales o fisicoquímicas de la MBG. Cuando se produce una proteinuria prolongada o intensa, la albúmina sérica disminuye, con la consiguiente hipoalbuminemia y reducción secundaria de la presión coloidosmótica plasmática, lo que a su vez permite la fuga de líquido desde la sangre hacia los espacios extravasculares. Como se comenta en el capítulo 4, la consiguiente reducción de la volemia y el flujo de sangre renal causan un aumento de la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares renales. La renina estimula a su vez el eje angiotensina-aldosterona, lo que potencia la retención renal de agua y sal por el riñón. Esta tendencia se exacerba por reducciones en la secreción cardíaca de los factores natriuréticos atribuidas a una reducción del volumen intravascular. La persistencia de la proteinuria hace que la retención de sal y agua agrave todavía más el edema y, si no se corrige, se producirá edema generalizado (situación llamada *anasarca*). Al principio existe escasa o nula azoemia, hematuria o hipertensión.

  La aparición de la hiperlipidemia se comprende peor. Parece que la hipoalbuminemia estimula un aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas o la proteinuria masiva provoca la pérdida de un inhibidor de su síntesis. También existen alteraciones en el transporte de las partículas de lípidos circulantes y alteraciones en la degradación periférica de las lipoproteínas. La lipiduria asociada refleja el aumento de la permeabilidad de la MBG a las lipoproteínas.

  Las más importantes de las lesiones glomerulares primarias que producen típicamente síndrome nefrótico son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la enfermedad por cambios mínimos. Esta última es más importante en los niños, mientras que la primera predomina en adultos. El síndrome nefrótico también aparece con frecuencia en otras dos nefropatías primarias, la nefropatía membranosa y la glomerulonefritis membranoproliferativa, y también como complicación de la diabetes mellitus sistémica.
- Por el contrario, el *síndrome nefrítico* se caracteriza por:
  - *Hematuria* (presencia de eritrocitos y cilindros de eritrocitos en la orina).
  - *Proteinuria* (en general en rango subnefrótico) con o sin edema.
  - *Azoemia*.
  - *Hipertensión*.

  El síndrome nefrítico suele debutar de forma aguda y se debe a lesiones inflamatorias de los glomérulos. Las lesiones que producen síndrome nefrítico comparten una proliferación de células en los glomérulos, a menudo asociada a infiltrado leucocítico. La reacción inflamatoria lesiona las paredes capilares, permitiendo el paso de sangre hacia la orina, e induce cambios hemodinámicos, que permiten la reducción de la FG. Esta reducción de la FG se traduce clínicamente en oliguria, retención de líquido y azoemia. La hipertensión probablemente sea consecuencia de la retención de líquido y el aumento de la secreción de renina en los riñones isquémicos. El síndrome nefrítico agudo puede deberse a una glomerulopatía primaria, como la glomerulonefritis (GN) postinfecciosa y diversos tipos de GN con semilunas, o también como secuela de trastornos sistémicos como el lupus eritematoso sistémico.
- La *hematuria asintomática* o proteinuria no nefrótica o una combinación de las dos es la presentación clínica típica de la nefropatía IgA, el síndrome de Alport o las formas leves o precoces de otras glomerulopatías.
- La *glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP)* determina una pérdida rápida de la función renal en unos pocos días o semanas, típicamente en presencia de un síndrome nefrítico. El hallazgo histológico característico de la GNRP es la presencia de semilunas (GN con semilunas). La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome clínico y no es una forma etiológica específica de GN. Sin tratamiento, produce la muerte por insuficiencia renal en semanas a meses.
- La *lesión renal aguda* alude a la súbita aparición de una disfunción renal caracterizada por el aumento agudo de la creatinina sérica, a menudo asociada a oliguria o anuria (ausencia o reducción de flujo de orina). Puede deberse a una lesión glomerular (como la GN rápidamente progresiva), intersticial, vascular (como la microangiopatía trombótica) o aguda de las células epiteliales tubulares.
- La *nefropatía crónica* se debe a una cicatrización progresiva del riñón por cualquier causa. Se caracteriza por diversas alteraciones metabólicas y electrolíticas como la hiperfosfatemia, la dislipidemia y la acidosis metabólica. Sin embargo, con frecuencia es asintomática hasta estadios más evolucionados, cuando aparecen síntomas de uremia.
- La *nefropatía terminal (NT)* es una pérdida irreversible de función renal que necesita diálisis o trasplante típicamente por el desarrollo de cicatrices en el riñón por cualquier causa.
- Las *infecciones de las vías urinarias (IVU)* se caracterizan por bacteriuria y piuria (presencia de leucocitos y bacterias en la orina). Pueden ser sintomáticas o asintomáticas y afectar al riñón (pielonefritis) o la vejiga (cistitis) exclusivamente.
- La *nefrolitiasis* es la formación de cálculos en los sistemas colectores y cursa con un dolor cólico renal y hematuria (sin cilindros de eritrocitos).

GLOMERULOPATÍAS

El glomérulo es una red anastomosada de capilares rodeados por dos capas de epitelio. El epitelio visceral (podocitos) es una parte de la pared capilar, mientras que el parietal rodea el espacio de Bowman (espacio urinario), la primera cavidad en la que se acumula el filtrado del plasma. El capilar glomerular es la unidad de filtración y consta de los siguientes componentes (figs. 14.1 y 14.2):

- *Células endoteliales* fenestradas, con orificios de 70 a 100 nm de diámetro.

booksmedicos.org

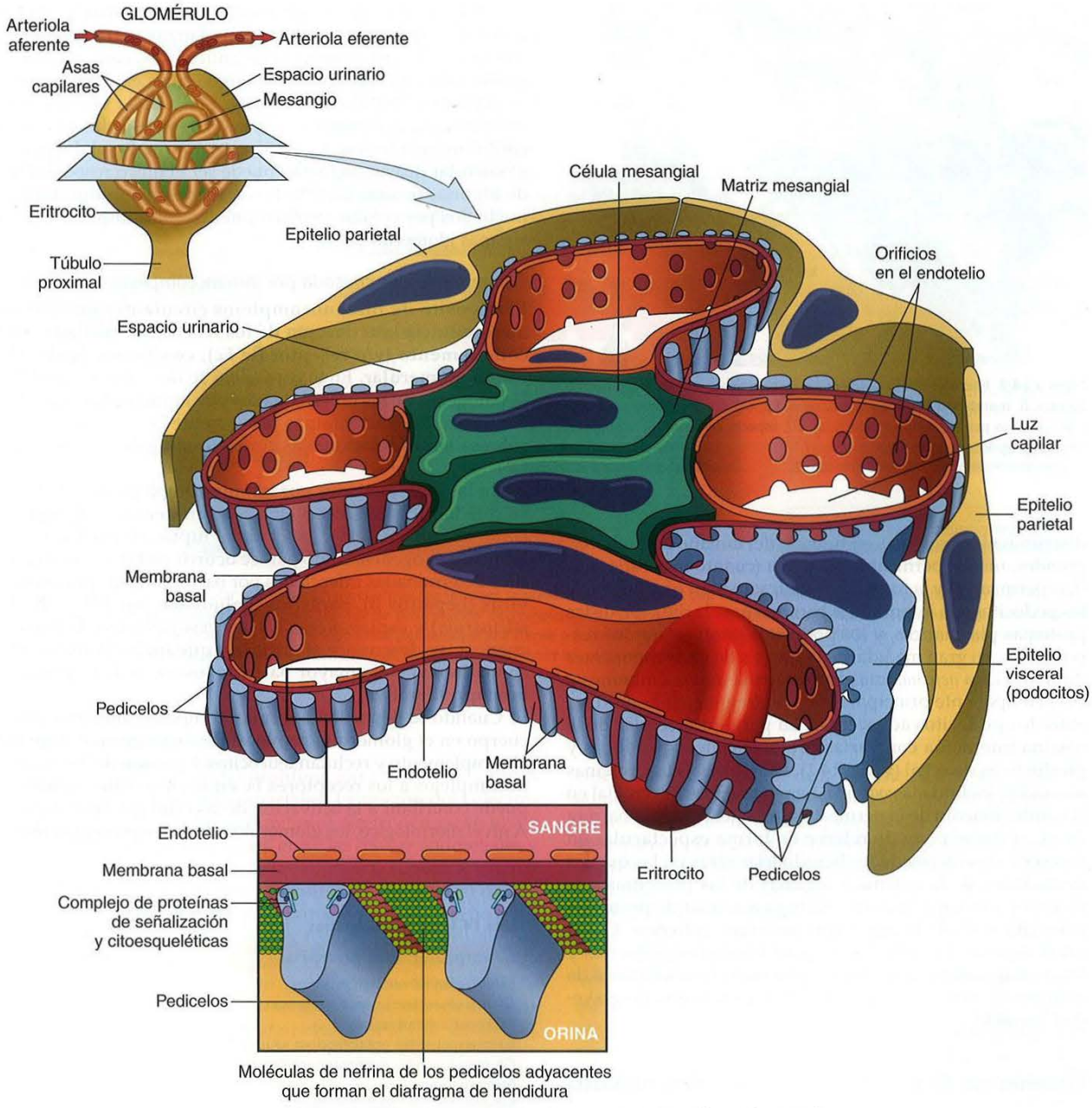


Figura 14.1 Diagrama esquemático de una porción de un glomérulo normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- La *membrana basal glomerular* (MBG), que tiene una capa central gruesa y electrodensa, denominada *lámina densa* y dos capas más delgadas, periféricas, electrotransparentes, la *lámina rara interna* y la *lámina rara externa*. La MBG consta de colágeno (principalmente de tipo IV), laminina, proteoglucanos polianiónicos, fibronectina y varias otras glucoproteínas.
- Los *podocitos*, células que tienen unos pedicelos interdigitantes en el seno y adheridos a la lámina rara externa. Los pedicelos adyacentes se separan por unas *hendiduras de filtración* de 20-30 nm de ancho, que están cubiertas por un delgado diafragma en hendidura que está compuesto principalmente por la proteína nefrina (v. más adelante).
- Las *células mesangiales*, que se localizan en una matriz mesangial entre los capilares que dan soporte al penacho glomerular. Estas células, de origen mesenquimatoso, son contráctiles y pueden proliferar, depositar colágeno y otros componentes de la matriz y secretar una serie de mediadores activos biológicamente en respuesta a las citocinas y otros factores (v. más adelante).

En condiciones normales, el sistema de FG muestra una permeabilidad alta al agua y a los solutos pequeños, mientras que es prácticamente impermeable a las moléculas con un tamaño y carga molecular parecidas a los de la albúmina (una proteína de 70.000 kDa). Esta permeabilidad selectiva

booksmedicos.org

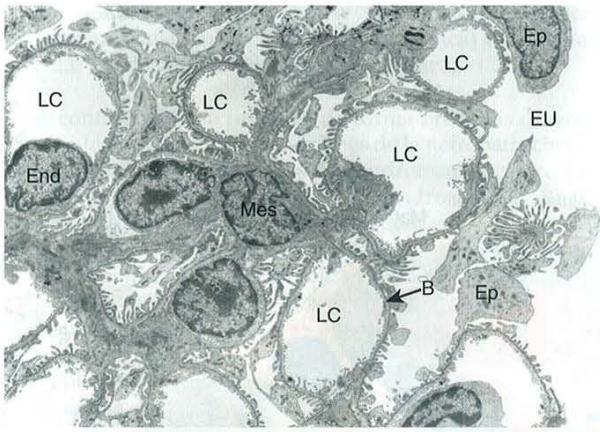


Figura 14.2 Microfotografía electrónica de bajo aumento de un glomérulo de rata. *B*, membrana basal; *End*, endotelio; *Ep*, células del epitelio visceral con procesos pedunculados (podocitos); *EU*, espacio urinario; *LC*, luz capilar; *Mes*, mesangio.

discrimina las proteínas en función del tamaño (cuanto más grandes, menos permeable), la carga (cuanto más catiónica, más permeable) y la forma. Los diafragmas en hendidura de los podocitos son importantes barreras para la difusión de las proteínas plasmáticas, y los podocitos también son los responsables, en gran medida, de la síntesis de los componentes de la MBG. La *nefrina*, una glucoproteína transmembranosa, es el componente principal de los diafragmas de hendidura entre los podocitos adyacentes. La parte intracelular de la nefrina interactúa con varias proteínas citoesqueléticas y productoras de señal (v. fig. 14.1). La nefrina y sus proteínas asociadas, incluida la *podocina*, tienen una función crucial en el mantenimiento de la permeabilidad selectiva de la barrera de FG. Esto se pone de relieve de forma espectacular en una serie de enfermedades hereditarias raras en las que las mutaciones de la nefrina o algunas de las proteínas que la acompañan determinan una fuga anormal de proteínas plasmáticas hacia la orina, con síndrome nefrótico. Como cabía esperar, los defectos adquiridos de los podocitos y los diafragmas en hendidura, que aparecen en una serie de nefropatías, también se asocian a una proteinuria de gravedad variable.

Mecanismos de lesión glomerular y glomerulopatía

El glomérulo puede resultar lesionado por diversos mecanismos en el curso de varias enfermedades sistémicas (tabla 14.1). Se denominan *glomerulopatías secundarias* para diferenciarlas de aquellas en las que el riñón es el único órgano implicado o el predominante. Estas últimas constituyen los diversos tipos de *glomerulopatías primarias*, descritas más adelante en este apartado. Las alteraciones glomerulares en enfermedades sistémicas se abordan en otras partes de esta obra.

Los mecanismos inmunitarios están implicados en la base de la mayoría de los tipos de glomerulopatías primarias y en muchas de las secundarias. Experimentalmente, la GN puede ser fácilmente inducida por anticuerpos y, con frecuencia, se encuentran depósitos glomerulares de inmunoglobulinas, habitualmente con diversos componentes del complemento, en pacientes con GN. Se han establecido dos mecanismos de depósito de anticuerpos en el glomérulo: 1) depósito de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo circulantes en la pared del capilar glomerular o el mesangio, y 2) reacción *in situ* en el seno del glomérulo de anticuerpos con antígenos glomerulares fijos (intrínsecos) o moléculas extrínsecas que se plantan en los glomérulos (fig. 14.3). Estas vías no son mutuamente excluyentes y en las personas todas pueden contribuir a la lesión. La activación anormal y el depósito glomerular de complemento puede ser el único responsable de algunas formas de GN. Los mecanismos inmunitarios mediados por células también pueden estar implicados en algunas glomerulopatías.

Glomerulonefritis causada por inmunocomplejos circulantes

El depósito de inmunocomplejos circulantes en el glomérulo inicia la activación de los leucocitos mediada por complemento (y/o receptor de Fc), con la consiguiente lesión glomerular. En el capítulo 5 se describió en detalle la patogenia de las enfermedades por inmunocomplejos. A continuación, presentamos brevemente las características sobresalientes relacionadas con la lesión glomerular en la GN.

En las enfermedades por inmunocomplejos circulantes, se pueden formar complejos con antígenos endógenos, como sucede en la GN asociada al lupus eritematoso sistémico, o exógenos, como parece ocurrir en la GN secundaria a determinadas infecciones por bacterias (estreptococos), virus (hepatitis B), parásitos (paludismo por *Plasmodium falciparum*) y espiroquetas (*Treponema pallidum*). Con frecuencia, se desconoce el antígeno que incita la reacción, como sucede en la mayor parte de los casos de GN membranoproliferativa.

Cuando se depositan o forman complejos antígeno-anticuerpo en el glomérulo, provocan lesiones porque activan el complemento y reclutan leucocitos. La unión de los inmunocomplejos a los receptores Fc en los leucocitos también puede contribuir a la activación de las células y las lesiones. A nivel morfológico, los glomérulos afectados presentan infil-

Tabla 14.1 Glomerulopatías

Glomerulopatías primarias
Enfermedad de cambios mínimos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Nefropatía membranosa
Glomerulonefritis postinfecciosa aguda
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Nefropatía IgA
Enfermedad por depósitos densos
Glomerulonefritis C3
Glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas
Nefritis lúpica (lupus eritematoso sistémico)
Nefropatía diabética
Amiloidosis
Glomerulopatía secundaria a mieloma múltiple
Síndrome de Goodpasture
Polivasculitis microscópica
Granulomatosis con polivasculitis
Púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefritis relacionada con endocarditis bacteriana
Microangiopatía trombótica
Trastornos hereditarios
Síndrome de Alport
Enfermedad de Fabry
Mutaciones de las proteínas del podocito/diafragma en hendidura

IgA, inmunoglobulina A.

booksmedicos.org

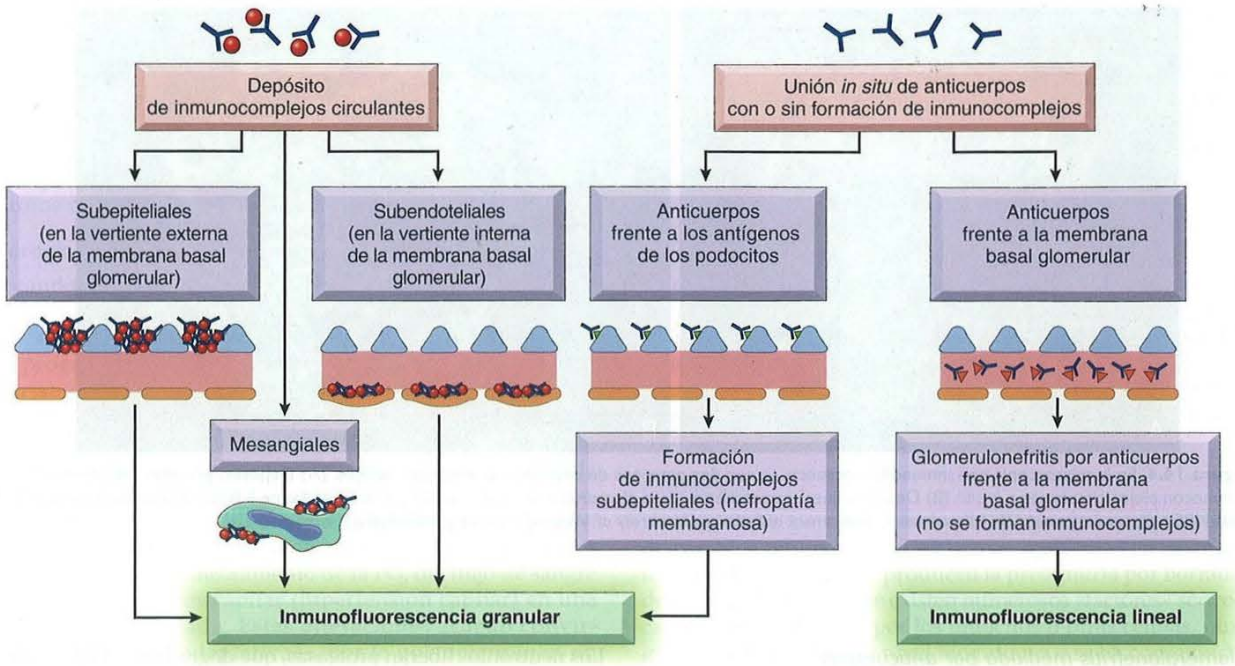


Figura 14.3 Lesión glomerular mediada por anticuerpos. Las lesiones se pueden producir por el depósito de inmunocomplejos circulantes o por la unión de anticuerpos a componentes glomerulares, seguida de la formación de complejos *in situ*. El depósito de inmunocomplejos circulantes determina un patrón de inmunofluorescencia granular. La glomerulonefritis por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular (anti-MBG) se caracteriza por un patrón de inmunofluorescencia lineal; no se produce formación de depósitos inmunitarios en esta enfermedad.

trados leucocíticos y una proliferación variable de células mesangiales y epiteliales parietales. La microscopia electrónica muestra depósitos inmunitarios electrodensos en una o más de las tres localizaciones: entre las células endoteliales y la MBG (depósitos subendoteliales), entre la superficie externa de la MBG y los podocitos (depósitos subepiteliales) o en el mesangio. La localización del antígeno, el anticuerpo o los inmunocomplejos determina la respuesta glomerular. Los estudios de modelos experimentales han demostrado que los complejos depositados en el endotelio o el subendotelio inducen una reacción inflamatoria glomerular con infiltrado de leucocitos y una proliferación exuberante de células residentes glomerulares. Por el contrario, los anticuerpos frente a la región subepitelial de los capilares glomerulares con frecuencia no son inflamatorios, como ocurre en la nefropatía membranosa primaria (comentada más adelante). La presencia de inmunoglobulinas y complemento en estos depósitos se puede demostrar con el microscopio de inmunofluorescencia. **El patrón de depósito de inmunocomplejos en la microscopia de fluorescencia es granular,** lo que justifica la pintoresca denominación «en bultos» que emplean los patólogos (fig. 14.4A).

Cuando se depositan en el riñón, los inmunocomplejos pueden eliminarse mediante degradación o fagocitosis, principalmente por los leucocitos infiltrantes y las células mesangiales. La reacción inflamatoria puede luego desaparecer cuando la exposición al antígeno responsable dura poco y es limitada, como sucede en la mayor parte de los casos de GN postestreptocócica o secundaria a una infección. Sin embargo, si la exposición al antígeno se mantiene, se producirán ciclos repetidos de formación, depósito y lesión por inmunocomplejos, lo que produce GN crónica. En algunos casos, está clara la fuente de la exposición antigénica crónica, como sucede en la infección por el virus de la hepatitis B y en los antígenos nucleares propios del lupus eritematoso sistémico, pero con más frecuencia se ignora el antígeno. Aunque el depósito de inmunocomplejos es un mecanismo de lesión frecuente, los complejos circulantes casi nunca se identifican en la enfermedad humana, posiblemente por limitaciones técnicas.

Glomerulonefritis causada por la formación in situ *de inmunocomplejos*

El depósito de anticuerpos específicos frente a antígenos fijos (intrínsecos) o plantados (del exterior) del glomérulo es otra vía importante de daño glomerular. Los antígenos expresados por los podocitos se han relacionado con la nefropatía membranosa. Los anticuerpos también pueden reaccionar *in situ* con antígenos no glomerulares previamente «plantados», que se depositan y concentran en el riñón por la interacción con los distintos componentes glomerulares. Los antígenos plantados incluyen los complejos del nucleosoma, sobre todo derivados de la degradación de las células apoptósicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico; los productos bacterianos, como la endoestreptosina, una proteína expresada por los estreptococos del grupo A; y grandes proteínas agregadas (p. ej., inmunoglobulina G [IgG] agregada), que tienden a depositarse en el mesangio. Los inmunocomplejos formados a nivel local pueden aumentar de tamaño también por las interacciones adicionales con anticuerpos y antígenos libres circulantes. La mayor parte de estos antígenos plantados, igual que sucede con los inmunocomplejos circulantes que se depositan en la MBG, tienen un patrón granular de depósito en la microscopia con inmunofluorescencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

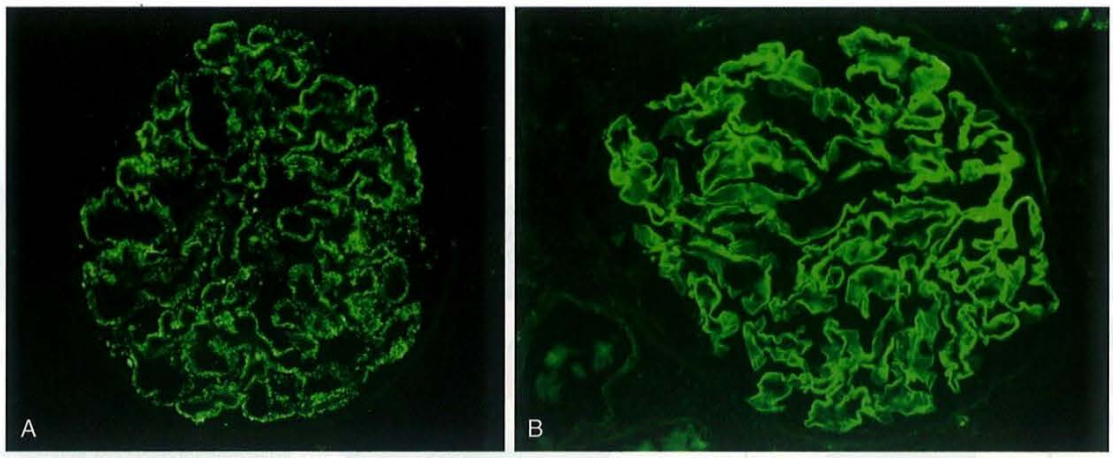


Figura 14.4 En la microscopia con inmunofluorescencia se ven dos patrones de depósito de inmunocomplejos. (A) Depósito granular, característico de inmunocomplejos circulantes e *in situ*. (B) Depósito lineal, característico de la glomerulonefritis clásica por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular (anti-MBG). *(A, por cortesía del Dr. J. Kowalewska, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)*

Glomerulonefritis mediada por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular

La GN mediada por anticuerpos se debe al depósito glomerular de autoanticuerpos frente a los componentes proteicos de la MBG. La enfermedad mejor caracterizada dentro de este grupo es la GN con semilunas mediada por anticuerpos frente a la MBG (v. fig. 14.3), que se llama también *síndrome de Goodpasture*. En este tipo de lesión, los anticuerpos se dirigen frente a antígenos fijos en la MBG, lo que genera un patrón lineal de tinción cuando se visualiza con microscopia de inmunofluorescencia (fig. 14.4B). Este patrón resulta útil para el diagnóstico de las glomerulopatías. Un antígeno conocido que sirve como diana para los anti-MBG es la cadena α3 del colágeno de tipo IV de la MBG. En ocasiones, los anticuerpos anti-MBG muestran reactividad cruzada con las membranas basales de los alvéolos pulmonares, lo que produce lesiones simultáneas renales y pulmonares (síndrome de Goodpasture; v. capítulo 13).

Glomerulopatías causadas por activación del complemento

La principal causa de estas enfermedades es la activación no regulada de la vía alternativa del complemento, que puede activarse por autoanticuerpos adquiridos frente a componentes del complemento o alteraciones hereditarias de las proteínas reguladoras del complemento. Las lesiones mediadas por el complemento que se producen pueden ocasionar lesiones renales y sistémicas. Dentro de esta categoría se incluyen dos formas de GN (enfermedad por depósitos densos y GN C3) y una variante de enfermedad sistémica (microangiopatía trombótica mediada por el complemento [MAT] o síndrome hemolítico urémico atípico). Aunque la microangiopatía trombótica mediada por el complemento es un proceso sistémico, las manifestaciones renales representan la principal morbilidad de este cuadro.

Mediadores de la lesión inmunitaria

Una vía fundamental de lesión glomerular iniciada por anticuerpos pasa por la activación del complemento y el reclutamiento de los leucocitos. La activación del complemento por la vía clásica permite que se generen sustancias quimiotácticas (sobre todo C5a) para *los neutrófilos y los monocitos*. Los neutrófilos liberan proteasas, que degradan la MBG; radicales libres del oxígeno, que producen lesiones celulares, y metabolitos del ácido araquidónico, que contribuyen a reducir la FG. En otros tipos de GN en los que los neutrófilos no son prominentes, puede producirse una lesión dependiente del complemento mediante el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana C5b-C9. Existen evidencias de que el complejo de ataque de membrana lesiona las células epiteliales y las induce a secretar diversos mediadores inflamatorios. Las vías alternativas y de la lectina del complemento se pueden activar por la lesión celular o por apoptosis y quizá también por el depósito de IgA.

Además de neutrófilos y monocitos, que se reclutan por los anticuerpos y el complemento, los *linfocitos T* activados durante la reacción inmunitaria se han vinculado también con las lesiones glomerulares. Las *plaquetas* pueden agregarse y liberar mediadores, incluidas las prostaglandinas. Las *células glomerulares* residentes (epiteliales, mesangiales y endoteliales) pueden ser estimuladas para que secreten mediadores como citocinas (interleucina 1), metabolitos del ácido araquidónico, factores de crecimiento y óxido nítrico.

Así, prácticamente todos los mediadores que se describen en el capítulo 3 para la inflamación pueden contribuir a la lesión glomerular.

Mecanismos no inmunitarios de lesión glomerular

Otros mecanismos distintos a la inflamación contribuyen a las anomalías glomerulares en algunos nefropatías primarias. Dos que merecen una especial mención son las lesiones de los podocitos y la pérdida de nefronas.

Lesiones de los podocitos

Las lesiones de los podocitos pueden ser inducidas por anticuerpos frente a los antígenos de los mismos; mediante toxinas; cabe suponer que se producen por la actividad de determinadas citocinas o de algunos factores circulantes todavía mal caracterizados, como sucede en algunos casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (v. más adelante). Las lesiones de los podocitos provocan cambios morfológicos, como el borrado de los pedicelos, vacuolización y retracción y despegamiento de las células de la MBG, lo que

booksmedicos.org

con frecuencia determina una proteinuria. De todos estos cambios, el que más se asocia a la aparición de proteinuria es la pérdida de los diafragmas en hendidura normales. Las mutaciones en la línea germinal de los componentes estructurales de los diafragmas en hendidura, como la nefrina y la podocina, también se asocian a alteraciones funcionales que provocan las infrecuentes formas hereditarias de síndrome nefrótico.

Pérdida de nefronas

Cuando la nefropatía, ya sea glomerular o de otro tipo, destruye suficientes nefronas como para disminuir la FG al 30-50% de lo normal, aparecen los síntomas y se produce la progresión a una nefropatía terminal a una velocidad variable. Los pacientes afectados presentan proteinuria y los glomérulos tienen una cicatrización extensa, que se llama *glomeruloesclerosis*. Esta esclerosis progresiva se agrava por cambios adaptativos que se producen en respuesta a la pérdida de las nefronas. En concreto, los glomérulos intactos experimentan una hipertrofia para mantener la función renal, una alteración asociada a la aparición de cambios hemodinámicos, como aumento de la FG, del flujo de sangre y de la presión transcapilar (hipertensión capilar) en una nefrona determinada. Estas alteraciones acaban convirtiéndose en «mal adaptativas», por lo que determinan un mayor daño en el endotelio y los podocitos, con aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas, así como acumulación de proteínas y lípidos en la matriz mesangial. A estas alteraciones sigue una obliteración capilar, con incremento del depósito de matriz mesangial y proteínas plasmáticas, que, finalmente, acaba provocando una esclerosis segmentaria (afectación de una parte) o global (completa) de los glomérulos. La última reduce todavía más la masa de nefronas e inicia un círculo vicioso de glomeruloesclerosis progresiva.

RESUMEN

SÍNDROMES CLÍNICOS Y LESIONES GLOMERULARES

- Las manifestaciones clínicas de la nefropatía incluyen síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, hematuria asintomática, glomerulonefritis rápidamente progresiva, daño renal agudo, nefropatía crónica y nefropatía terminal.
- La característica dominante del síndrome nefrótico es una proteinuria significativa (es decir, «en rango nefrótico»), mientras que el síndrome nefrítico se caracteriza por proteinuria y hematuria, a menudo asociadas a alteraciones funcionales.
- Las lesiones glomerulares se suelen deber al depósito de anticuerpos o inmunocomplejos, activación del complemento y reclutamiento y activación de los leucocitos.
  - Las formas más frecuentes de glomerulonefritis (GN) se producen por la formación de inmunocomplejos, que se pueden depositar desde la circulación o formarse *in situ*. El patrón de depósito de los inmunocomplejos es granular.
  - Los autoanticuerpos frente a los componentes de la MBG son la causa de la enfermedad mediada por anticuerpos anti-MBG, que, con frecuencia, se asocia a un daño grave. El patrón de depósito de anticuerpos es lineal.
  - Con menos frecuencia, se puede activar el complemento en ausencia de anticuerpos por defectos adquiridos o hereditarios en su regulación.

A continuación se van a revisar los tipos de GN específicos y los síndromes que provocan (tabla 14.2). Muchas glomerulopatías primarias producen síndrome nefrótico, pero en los adultos este síndrome suele ser secundario a diabetes, amiloidosis y lupus eritematoso sistémico (tabla 14.3). Las lesiones renales provocadas por el lupus y la amiloidosis se analizan en el capítulo 5, mientras que las diabéticas se abordan en el capítulo 20.

Enfermedad de cambios mínimos

Este trastorno, relativamente benigno, es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños y se caracteriza por glomérulos con apariencia normal en la microscopia óptica. Muestra un borrado difuso de los pedicelos de los podocitos cuando se observan mediante microscopia electrónica. Puede desarrollarse a cualquier edad, pero es más común en niños de entre 1 y 7 años de edad.

Patogenia

Una hipótesis popular para la patogenia de la enfermedad de cambios mínimos es que algunas moléculas circulantes lesionan los podocitos y producen la proteinuria por borrado de los pedicelos. Aunque existen numerosos «factores» séricos candidatos elaborados por los linfocitos u otras células, ninguno ha sido definido a nivel bioquímico o se ha conseguido demostrar de forma definitiva como causante de la enfermedad. Por tanto, la patogenia de la enfermedad de cambios mínimos todavía se desconoce.

MORFOLOGÍA

En la microscopia óptica, los glomérulos parecen normales, de ahí su nombre (fig. 14.5A). Con frecuencia, las células de los túbulos contorneados proximales están densamente cargadas de lípidos y gotitas proteicas, debido a la reabsorción tubular de las lipoproteínas vertidas por los glomérulos enfermos. La única característica glomerular anómala obvia es el **borrado difuso de los pedicelos de los podocitos** (fig. 14.5B). Así pues, el citoplasma de los podocitos parece aplanado en los extremos de la MBG, con lo que oblitera el entramado de arcos entre los podocitos y la MBG. Otras anomalías en los podocitos son vacuolización, formación de microvellosidades y desprendimientos focales ocasionales, lo que sugiere algún tipo de lesión de los podocitos. Cuando los cambios en los podocitos revierten, en respuesta a los corticoesteroides, la proteinuria remite.

Características clínicas

La enfermedad se manifiesta normalmente por una *evolución súbita del síndrome nefrótico* en un niño por lo demás sano. No hay hipertensión, y la función renal está conservada en la mayoría de los pacientes. Habitualmente, la pérdida de proteínas está limitada a las proteínas plasmáticas más pequeñas, principalmente la albúmina (proteinuria selectiva). El pronóstico en los niños afectados es favorable. Más del 90% de ellos responden a una tanda breve de corticoides; sin embargo, la proteinuria recidiva en más de dos terceras partes de los que responden inicialmente, algunos de los cuales se hacen dependientes de los corticoides con proteinuria que reaparece cuando se retiran los corticoesteroides. Menos del 5% desarrollan insuficiencia renal crónica después de 25 años, y es probable que la mayoría de los pacientes de este subgrupo presenten un síndrome nefrótico producido por glomeruloesclerosis focal y segmentaria no detectada mediante biopsia. En niños, dada su respuesta al tratamiento, la enfermedad de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 14.2 Resumen de las principales glomerulopatías primarias

Enfermedad	Presentación clínica más frecuente	Patogenia	Anatomía patológica glomerular		
			Microscopia óptica	Microscopia de fluorescencia	Microscopia electrónica
Enfermedad de cambios mínimos	Síndrome nefrótico	Desconocida, lesiones de los podocitos	Normal	Negativa	Borrado de los pedicelos; ausencia de depósitos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Síndrome nefrótico, proteinuria en rango no nefrótico	Desconocida, reacción a la pérdida de masa renal, ¿factor plasmático?	Esclerosis y hialinosis focal y segmentaria	En general negativa; puede aparecer IgM y C3 en áreas cicatriciales	Borrado de los pedicelos; denudación del epitelio
Nefropatía membranosa	Síndrome nefrótico	Formación *in situ* de inmunocomplejos; antígeno PLA2R en la mayoría de casos de enfermedad primaria	Engrosamiento difuso de la pared capilar con formación de «espinas» subepiteliales	IgG y C3 granulares a lo largo de la MBG	Depósitos subepiteliales
Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) de tipo I	Síndrome nefrótico/ nefrítico	Inmunocomplejos	Patrón membranoproliferativo; duplicación de la MBG	IgG, C3, C1q y C4 granulares a lo largo de la MBG y el mesangio	Depósitos subendoteliales
Glomerulopatía C3 (enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3)	Síndrome nefrótico/ nefrítico; proteinuria no nefrótica	Activación de la vía alternativa del complemento; defecto mediado por anticuerpos o hereditario en la regulación	Patrones proliferativo mesangial o membranoproliferativo	C3	Depósitos mesangiales, intramembranosos y subendoteliales electrodensos o «céreos»
Glomerulonefritis postinfecciosa aguda	Síndrome nefrítico	Mediada por inmunocomplejos; antígeno circulante o plantado	Proliferación endocapilar difusa; infiltración por leucocitos	IgG y C3 granular a lo largo de la MBG y el mesangio	Jorobas subepiteliales principalmente
Nefropatía IgA	Hematuria o proteinuria de repetición	Inmunocomplejos que contienen IgA	Glomerulonefritis proliferativa endocapilar focal o mesangial	IgA ± IgG, IgM y C3 en el mesangio	Depósitos densos mesangiales y paramesangiales
Enfermedad por anti-MBG (p. ej., síndrome de Goodpasture)	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Autoanticuerpos frente a la cadena α3 del colágeno de tipo IV	Proliferación extracapilar con semilunas; necrosis	IgG y C3 lineales, fibrina en las semilunas	Ausencia de depósitos; roturas de la MBG; fibrina
Glomerulonefritis pauciinmunitaria	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo	Proliferación extracapilar con semilunas; necrosis	Fibrina en las semilunas	Ausencia de depósitos; roturas de la MBG; fibrina

IgA, inmunoglobulina A; *IgG*, inmunoglobulina G; *IgM*, inmunoglobulina M; *MBG*, membrana basal glomerular.

cambios mínimos debe diferenciarse de otras causas de síndrome nefrótico entre los pacientes que no responden a los corticoides. Los adultos con esta enfermedad sí responden a estos fármacos, pero la respuesta es más lenta, y las recidivas, más habituales.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) se caracteriza por esclerosis de algunos (pero no todos) los glomérulos, que afecta solo a una parte de cada uno de los afectados. Puede ser primaria (idiopática) o secundaria a uno de los trastornos siguientes:

- *Infección por el VIH* (nefropatía por el VIH): aparece una GEFS en un 5-10% de los pacientes infectados por el VIH, pero la incidencia está disminuyendo gracias al tratamiento antivírico mejorado.
- *Consumo de heroína* (nefropatía por heroína).
- Secundario a otros tipos de GN (p. ej., nefropatía IgA).
- Como mala adaptación frente a la pérdida de nefronas (descrito anteriormente).
- En formas hereditarias, como las formas autosómicas dominantes asociadas a mutaciones de las proteínas del citoesqueleto y de la podocina, dado que ambas son necesarias para mantener la integridad de los podocitos.

La GEFS primaria representa aproximadamente el 20-30% de todos los casos de síndrome nefrótico. Es una causa cada vez más frecuente de este trastorno en adultos y sigue siendo un desencadenante habitual en niños.

Patogenia

Se cree que las lesiones de los podocitos representan el acontecimiento iniciador de la GEFS primaria. Sin embargo, no se sabe qué provoca la lesión. Algunos investigadores han sugerido que la GEFS y la enfermedad de cambios mínimos son parte de un espectro continuo y que la segunda puede

booksmedicos.org

Tabla 14.3 Causas del síndrome nefrótico

Causa	Prevalencia (%)* Niños	Adultos
Glomerulopatía primaria		
Enfermedad de cambios mínimos	65	10
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	10	35
Nefropatía membranosa	5	30
Glomerulonefritis membranoproliferativa	10	10
Nefropatía IgA y otras	10	15
Enfermedades sistémicas con manifestaciones renales		
Diabetes mellitus		
Amiloidosis		
Lupus eritematoso sistémico		
Ingestión de fármacos (oro, penicilamina, «heroína cortada»)		
Infecciones (paludismo, sífilis, hepatitis B, VIH)		
Cáncer (carcinoma, melanoma)		
Miscelánea (alergia a la picadura de abeja, nefritis hereditaria)		

*La prevalencia aproximada de enfermedad primaria es del 95% de los casos en los niños y del 60% en los adultos. La prevalencia aproximada de la enfermedad sistémica es del 5% de los casos en los niños y del 40% en los adultos.
IgA, inmunoglobulina A; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

transformarse en la primera, aunque otros autores opinan que son dos entidades clínico-patológicas definidas desde el principio. Igual que sucede en la enfermedad de cambios mínimos, se sospecha de unos factores que aumentan la permeabilidad producidos por los linfocitos, aunque todavía no se ha demostrado. El depósito de hialina en los glomérulos se debe al atrapamiento de las proteínas y lípidos plasmáticos en los focos de lesión donde se desarrolla la esclerosis. La reaparición de la proteinuria en los pacientes que se someten a un trasplante renal por una GEFS, en ocasiones a las 24 h del mismo, apoya la idea de que un mediador circulante produce las lesiones de los podocitos en algunos casos.

MORFOLOGÍA

La GEFS primaria afecta inicialmente solo a los glomérulos yuxtamedulares. Al progresar, se acaban afectando todos los niveles de la corteza. Las lesiones ocurren en algunos penachos dentro de un glomérulo, al tiempo que respetan otros (fig. 14.6). Los glomérulos afectados muestran un **aumento de la matriz mesangial, obliteración de las luces capilares, depósitos de hialina (hialinosis) y macrófagos espumosos (cargados de lípidos).** En los glomérulos afectados el estudio mediante inmunofluorescencia muestra un atrapamiento inespecífico de inmunoglobulinas, en general IgM, y complemento en las áreas de hialinosis. El estudio con microscopia electrónica muestra **borrado de los pedicelos** de los podocitos, igual que sucede en la enfermedad de cambios mínimos.

Con el tiempo la progresión produce una esclerosis global de los glomérulos, una llamativa atrofia tubular y fibrosis intersticial. Este cuadro avanzado resulta difícil de distinguir de otras formas de glomerulopatía crónica, que se describen más adelante.

Una variante morfológica, llamada **glomerulopatía colapsante,** se caracteriza por el colapso del penacho glomerular y la hiperplasia de las células epiteliales. Esta manifestación más grave de la GEFS puede ser idiopática o asociarse a la infección por el VIH, la toxicidad secundaria a fármacos y algunas lesiones microvasculares. El pronóstico de esta forma es especialmente malo.

Curso clínico

Es importante diferenciar la GEFS de la enfermedad de cambios mínimos, porque el curso clínico y las respuestas al tratamiento son muy distintas. Ambos cuadros se asocian a síndrome nefrótico, pero la incidencia de hematuria e hipertensión es más alta en los pacientes con una GEFS. Además, a diferencia de lo que sucede en la enfermedad de cambios mínimos, la proteinuria asociada a la GEFS es no selectiva y en general la respuesta al tratamiento con corticoesteroides es mala. Al menos el 50% de los pacientes con GEFS desarrollan una nefropatía terminal a los 10 años del diagnóstico.

Nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa se caracteriza por depósitos subepiteliales que contienen inmunoglobulinas a lo largo de la MBG. En las fases precoces del proceso, los glomérulos muestran una apariencia normal en la microscopia óptica, pero en los casos bien desarrollados se observa un *engrosamiento difuso de la pared capilar*. Suele afectar a adultos entre 30 y 60 años y tiene una evolución indolente y lentamente progresiva.

Hasta un 80% de los casos de nefropatía membranosa son primarios y se deben a autoanticuerpos frente a los antígenos

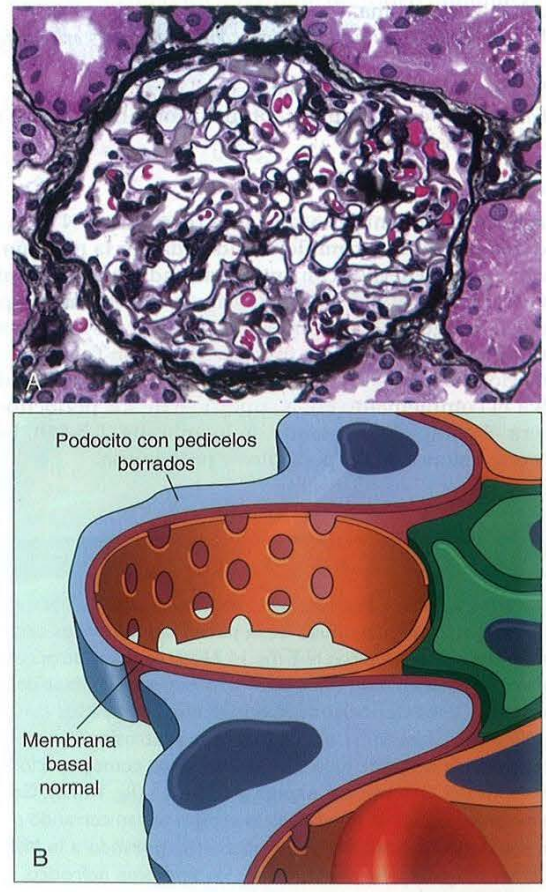


Figura 14.5 Enfermedad de cambios mínimos. (A) Cuando se observa con un microscopio óptico, el glomérulo teñido con plata metenamina parece normal, con una membrana basal fina. (B) Diagrama esquemático que ilustra el borrado difuso de los pedicelos de los podocitos sin depósitos inmunitarios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

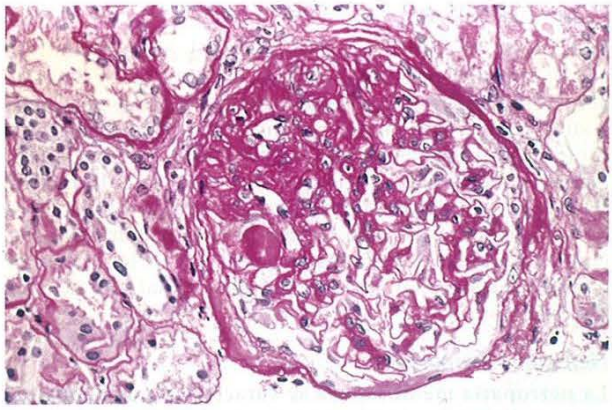


Figura 14.6 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (tinción con ácido peryódico de Schiff), que provoca una colección de capilares obliterados y cicatriciales y acumulación de material de matriz en una parte del glomérulo afectado. *(Por cortesía del Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

de los podocitos. En los demás, se produce de forma secundaria a otros trastornos, como:

- *Infecciones* (hepatitis B crónica, sífilis, esquistosomiasis, paludismo).
- *Neoplasias malignas,* sobre todo carcinoma de pulmón y de colon, y melanoma.
- *Enfermedades autoinmunitarias, sobre todo lupus eritematoso sistémico.*
- *Exposición a las sales inorgánicas* (oro, mercurio).
- *Fármacos* (penicilamina, captopril, antiinflamatorios no esteroideos).

Patogenia

La nefropatía membranosa es una forma de GN crónica mediada por inmunocomplejos inducida por la reacción *in situ* de los anticuerpos con antígenos endógenos o plantados en el glomérulo. Con frecuencia, aparecen anticuerpos frente al antígeno de los podocitos receptor de fosfolipasa A_2 (PLA2R), pero no se ha establecido si son causales. La formación de depósitos de inmunocomplejos subepiteliales activa el complemento en la superficie de los podocitos y genera el complejo de ataque de membrana (C5-C9). Este ocasiona lesiones de los podocitos y proteinuria.

MORFOLOGÍA

La principal característica histológica de la nefropatía membranosa es un **engrosamiento difuso de la pared capilar** en los cortes convencionales teñidos con H-E (fig. 14.7A). El estudio con microscopia electrónica muestra que este claro engrosamiento se debe, en parte, a unos **depósitos subepiteliales,** agrupados contra la MBG, separados entre sí por pequeñas protrusiones a modo de espigas de la matriz de la MBG y formados como reacción a los depósitos **(patrón en espiga y cúpula)** (fig. 14.7B). Conforme progresa la enfermedad, estas espigas se van cerrando por encima de los depósitos y los acaban incorporando a la MBG. Además, al igual que en otras causas de síndrome nefrótico, los podocitos presentan un **borrado de los pedicelos.** En fases más avanzadas de la enfermedad, los depósitos incorporados pueden romperse y, finalmente, desaparecer, dejando así cavidades en el interior de la MBG. Los depósitos continuados de matriz de membrana basal provocan un engrosamiento progresivo de la membrana basal. Al progresar el cuadro, los glomérulos pueden esclerosarse. El estudio con microscopia con inmunofluorescencia muestra unos **depósitos granulares** típicos de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la MBG (v. fig. 14.4A).

Características clínicas

La mayor parte de los casos de nefropatía membranosa son de inicio repentino y debutan como un *síndrome nefrótico florido,* en general sin antecedentes de enfermedad; otros pacientes presentan un grado menor de proteinuria. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad de cambios mínimos, la proteinuria no es selectiva y, en general, no responde al tratamiento con corticoesteroides. Se deben descartar las causas secundarias de nefropatía membranosa. Esta sigue un curso notablemente variable y con frecuencia indolente.

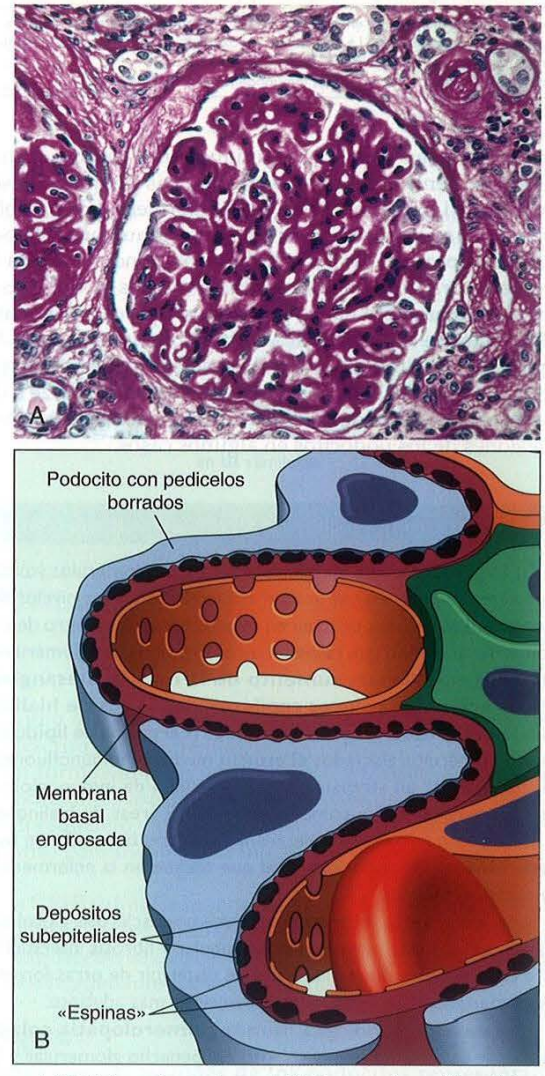


Figura 14.7 Nefropatía membranosa. (A) Engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (tinción de ácido peryódico de Schiff). (B) Diagrama esquemático que ilustra los depósitos subepiteliales, el borrado de los pedicelos y la presencia de «espinas» de material de la membrana basal entre los depósitos inmunitarios.

booksmedicos.org

En general, aunque la proteinuria persiste en más del 60% de los pacientes, solo en torno al 40% desarrollan insuficiencia renal pasados de 2 a 20 años. Otro 10-30% de casos tienen un comportamiento más benigno, con remisión parcial o completa de la proteinuria.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Histológicamente, la GNMP se caracteriza por alteraciones de la MBG y del mesangio, y por la proliferación de las células glomerulares. Representa el 5-10% de todos los casos de síndrome nefrótico idiopático en niños y adultos. Algunos pacientes presentan solo hematuria o proteinuria en rango no nefrótico; otros tienen un cuadro combinado de síndrome nefrótico y nefrítico. En el pasado, se reconocían dos tipos fundamentales de GNMP (I y II) en función de los hallazgos ultraestructurales, de inmunofluorescencia y microscópicos ópticos, así como de su patogenia. En la actualidad se sabe que se trata de dos entidades distintas, llamadas *GNMP de tipo I* y *enfermedad por depósitos densos* (la antes denominada *GNMP de tipo II*). La GNMP de tipo I es, sin duda, la más frecuente de ambas (aproximadamente 80% de casos) y se comenta ahora. La enfermedad por depósitos densos se analiza más adelante junto con la glomerulonefritis C3, con la que está relacionada.

Patogenia

La GNMP de tipo I puede deberse al depósito de inmunocomplejos circulantes o a la formación de inmunocomplejos *in situ* sobre un antígeno plantado. No se conoce el antígeno que la incita.

MORFOLOGÍA

El estudio con microscopia óptica los glomérulos son grandes y muestran una acentuación de su aspecto lobulado con **proliferación de células mesangiales y endoteliales, e infiltración leucocítica** (fig. 14.8A). La MBG aparece engrosada y, a menudo, la pared capilar glomerular presenta un doble contorno o aspecto en «raíl de tren», que se pone de manifiesto mejor con las tinciones de plata o ácido peryódico de Schiff (PAS). Esta «duplicación» de la MBG se debe a la extensión de las prolongaciones de las células mesangiales e inflamatorias hacia las asas capilares periféricas y el depósito de matriz mesangial y también inmunocomplejos subepiteliales (fig. 14.8B). Las manifestaciones características con microscopia óptica a nivel glomerular se suelen denominar *patrón membranoproliferativo de lesión glomerular.*

Con microscopio electrónico, la GNMP de tipo I se caracteriza por **depósitos subendoteliales definidos** (v. fig. 14.8B). En el estudio de inmunofluorescencia se reconocen depósitos de C3 con un patrón granular irregular, y también es frecuente encontrar IgG y componentes precoces del complemento (C1q y C4), lo que es indicativo de una patogenia asociada a inmunocomplejos.

Características clínicas

El modo de presentación en aproximadamente el 50% de los casos es como un síndrome nefrótico, aunque puede debutar como una nefritis aguda o una proteinuria leve. El pronóstico es malo en general. En un estudio, ninguno

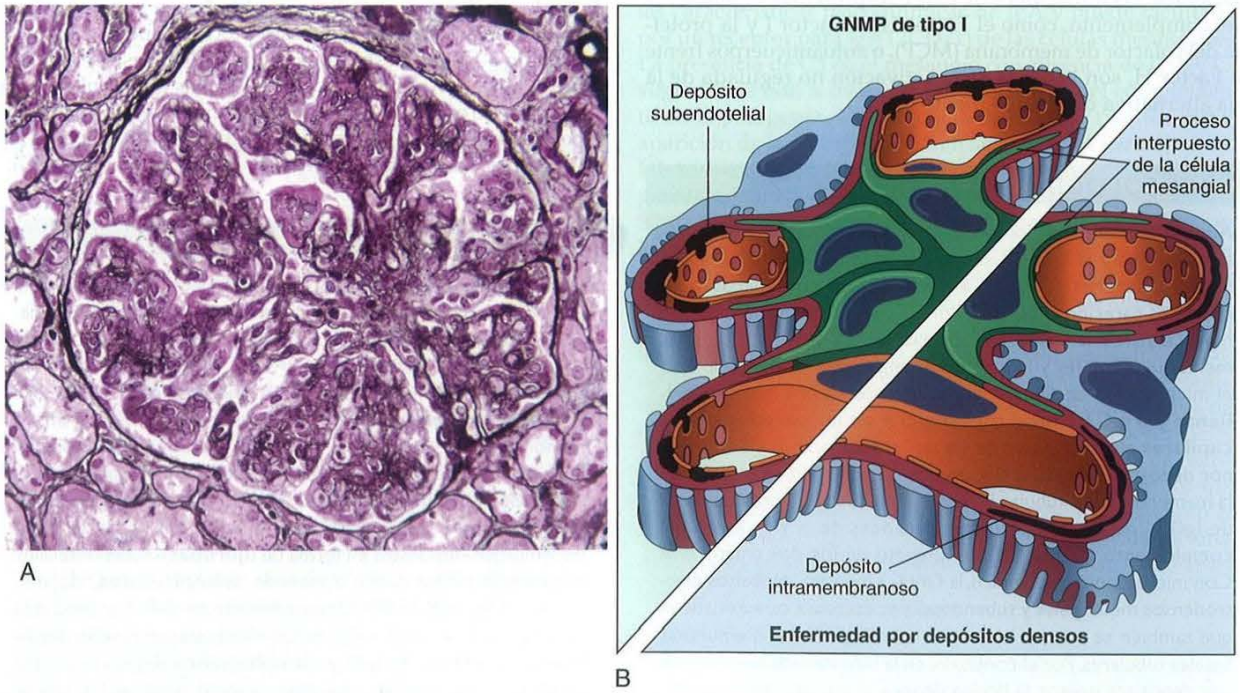


Figura 14.8 (A) Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) que muestra proliferación de la célula mesangial, duplicación de la membrana basal, infiltración leucocítica y acentuación de la arquitectura lobular. (B) Representación esquemática de los dos patrones de GNMP. En el tipo I hay depósitos subendoteliales; el tipo II, en la actualidad denominado enfermedad de depósitos densos, se caracteriza por depósitos densos intramembranosos. En ambos, la interposición mesangial da la apariencia de membrana basal dividida, cuando se observa con un microscopio óptico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los 60 pacientes seguidos durante 1 a 20 años consiguió una remisión completa; el 40% evolucionaron a una insuficiencia renal terminal, el 30% presentaron grados variables de insuficiencia renal y el 30% restante desarrollaron un síndrome nefrótico persistente sin insuficiencia renal. La GNMP de tipo I también puede asociarse a otros trastornos (GNMP secundaria), como LES, hepatitis B y C, hepatopatía crónica e infecciones bacterianas crónicas. De hecho, muchos de los casos considerados «idiopáticos» parecen estar relacionados con la hepatitis C y la crioglobulinemia asociada.

Glomerulopatía C3

El término *glomerulopatía C3* incluye dos trastornos: la *enfermedad por depósitos densos* (llamada antes *GNMP de tipo II*) y la *glomerulonefritis C3*. Estas enfermedades son relativamente infrecuentes y comparten algunos rasgos clínicos, morfológicos y patógenos, que pueden formar parte de un espectro lesional. Se diferencian en algunos rasgos de microscopia electrónica. Los pacientes pueden presentarse con un síndrome nefrótico o nefrítico, aunque también existen casos de proteinuria leve aislada. Los pacientes con enfermedad por depósitos densos suelen ser más jóvenes y tienen más probabilidades de tener concentraciones séricas de C3 bajas que los que tienen una GN C3, aunque estas diferencias son sutiles.

Patogenia

La desregulación del complemento por alteraciones adquiridas o hereditarias de la vía alternativa de activación del complemento es la causa subyacente de la enfermedad por depósitos densos y la GN C3. Algunos pacientes tienen un autoanticuerpo frente a la C3 convertasa, llamado *factor nefrítico C3 (C3NeF)*, que produce una degradación incontrolada de C3 por la vía alternativa del complemento. En otros pacientes, las mutaciones de diversas proteínas reguladoras del complemento, como el Factor H, el Factor I y la proteína del cofactor de membrana (MCP), o autoanticuerpos frente al Factor H, son la causa de la activación no regulada de la vía alternativa del complemento.

MORFOLOGÍA

Aunque los cambios glomerulares en la enfermedad por depósitos densos y la GN C3 varían desde lesiones relativamente sutiles a cuadros graves, el aspecto clásico con microscopio óptico es parecido al de la GNMP de tipo I. Los glomérulos son hipercelulares, las paredes capilares tienen duplicación de las membranas basales y la matriz mesangial está aumentada. Con el microscopio de fluorescencia, se observa una **tinción brillante para C3 a nivel mesangial y en las paredes de los capilares glomerulares** en los dos procesos. En la enfermedad por depósitos densos, la tinción por C3 se localiza a lo largo de la membrana basal tubular. En general, no se identifican depósitos de IgG ni de los componentes precoces de la vía clásica del complemento (C1q y C4) en ninguno de los dos trastornos. Con microscopio electrónico, la GN C3 muestra depósitos electrodensos mesangiales y subendoteliales «céreos» característicos, que también se pueden encontrar a lo largo de las membranas basales tubulares. Por el contrario, en la bien llamada enfermedad por depósitos densos, la lámina densa y el espacio subendotelial de la MBG se transforman en una estructura a modo de lazo, irregular y muy electrodensa, que se produce por el depósito de material que contiene C3.

Características clínicas

La enfermedad por depósitos densos y la GN C3 tienen ambas un pronóstico relativamente malo y ambas tienden a recaer tras el trasplante con una frecuencia del 85%. En un estudio reciente sobre 70 pacientes con enfermedad por depósitos densos o GN C3, un 29% de los pacientes progresaron a una nefropatía terminal tras una mediana de 28 meses.

Glomerulonefritis postinfecciosa (postestreptocócica) aguda

La GN aguda postinfecciosa es producida por el depósito glomerular de inmunocomplejos que determina la proliferación y lesión de las células glomerulares, así como la infiltración por leucocitos, sobre todo neutrófilos. El patrón clásico se encuentra en la GN postestreptocócica. Las infecciones por gérmenes distintos de los estreptococos también pueden provocar una GN postinfecciosa. Entre ellos destacan algunos neumococos y estafilococos, además de algunos virus frecuentes, como el del sarampión, el de la parotiditis, el de la varicela, y los de la hepatitis B y C.

El caso típico de GN postestreptocócica se produce en un niño a las 1-4 semanas de recuperarse de una infección por estreptococos del grupo A. Solo algunas cepas «nefritógenas» de los estreptococos β-hemolíticos provocan daño glomerular. En la mayor parte de los casos, la infección inicial afecta a la faringe o a la piel. En algunos casos infrecuentes, la enfermedad puede desarrollarse durante la infección.

Patogenia

La GN postestreptocócica es una enfermedad por inmunocomplejos en la que el daño tisular se debe, principalmente, a la activación del complemento por vía clásica. En ella están presentes las características típicas de las enfermedades por inmunocomplejos, como hipocomplementemia y depósitos granulares de IgG y complemento en la MBG. Posiblemente los antígenos más importantes sean proteínas estreptocócicas. Entre los antígenos específicos implicados en la patogenia se encuentran la exotoxina B del estreptococo (Spe B) y la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) estreptocócica. Ambas muestran afinidad por las proteínas glomerulares y la plasmina. No está claro si los inmunocomplejos se forman principalmente en la circulación o *in situ* (mediante la unión de los anticuerpos a antígenos bacterianos «plantados» en la MBG).

MORFOLOGÍA

Con la microscopia óptica, el cambio más característico en la GN postinfecciosa es una **celularidad aumentada** en los penachos glomerulares –que afecta a casi todos los glomérulos, de ahí el término *GN difusa* (fig. 14.9A)–. El aumento de celularidad está producido por la proliferación e hinchazón de las células del endotelio y mesangiales, así como por infiltración neutrófila y monocítica. A veces se observa necrosis de las paredes capilares. En unos pocos casos, también puede haber «semilunas» (descritas más adelante) dentro del espacio urinario en respuesta a la lesión intensa. La microscopia electrónica muestra depósitos de inmunocomplejos, dispuestos en forma de **«jorobas»** subendoteliales, intramembranosas o, más a menudo, **subepiteliales,** alojadas contra la MBG (fig. 14.9B). Ocasionalmente, también hay depósitos mesangiales. Los estudios con inmunofluorescencia revelan **depósitos granulares de IgG y complemento** dispersos dentro de las paredes capilares y en algunas zonas mesangiales, que se corresponden con los depósitos visualizados con microscopia electrónica. Habitualmente, estos se limpian en un período de 2 meses, aproximadamente.

booksmedicos.org

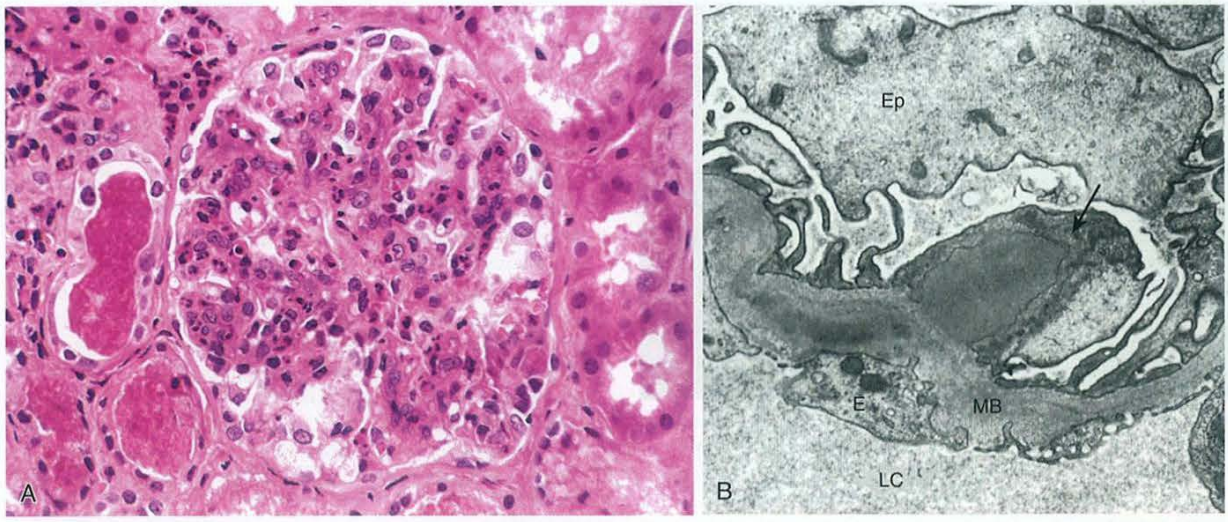


Figura 14.9 Glomerulonefritis postestreptocócica. (A) La hipercelularidad glomerular está producida por leucocitos intracapilares y proliferación de células glomerulares intrínsecas. Obsérvense los cilindros eritrocíticos en los túbulos. (B) Típica «joroba» subepitelial electrodensa *(flecha)* y depósitos intramembranosos. *E*, célula endotelial; *Ep*, célula epitelial visceral (podocitos); *LC*, luz capilar; *MB*, membrana basal.

Características clínicas

La presentación clínica más frecuente es el *síndrome nefrítico agudo*. Son frecuentes el edema y la hipertensión, con una azoemia de leve a moderada. Es típica la hematuria macroscópica y la orina tiene un color pardo claro en lugar de rojo brillante por la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina. Una característica constante es la presencia de cierto grado de proteinuria y, como se ha descrito anteriormente, puede ser tan grave que, en ocasiones, provoca un síndrome nefrótico. Las concentraciones de complemento sérico están disminuidas durante la fase activa de la enfermedad, mientras que las de anticuerpos séricos antiestreptolisina O están elevadas en los casos postestreptocócicos.

La mayoría de los niños con enfermedad postestreptocócica se recuperan, pero algunos muestran GNRP debido a la lesión grave con semilunas o nefropatía crónica provocada por la cicatrización secundaria. El pronóstico en los casos esporádicos es menos claro. Del 15 al 50% de los pacientes adultos desarrollan nefropatía terminal al cabo de pocos años o en una o dos décadas, en función de la gravedad clínica e histológica. Sin embargo, en los niños con casos esporádicos de GN postinfecciosa aguda, la progresión a la cronicidad es mucho menor.

Nefropatía IgA

La nefropatía IgA es una de las causas más frecuentes de hematuria microscópica o macroscópica recidivante, y es la glomerulopatía más frecuente en todo el mundo revelada mediante biopsias renales. Habitualmente, esta afección afecta a los niños y a los adultos jóvenes, y empieza como un episodio de hematuria intensa que ocurre 1-2 días después de una infección inespecífica de las vías respiratorias altas. La hematuria suele durar varios días y después remite, pero reaparece de forma periódica, normalmente en el contexto de una infección vírica. Puede asociarse a dolor lumbar.

El rasgo patógeno característico es el depósito de IgA en el mesangio. Algunos expertos han considerado que la nefropatía IgA es una variante localizada de la *púrpura de Henoch-Schönlein*, caracterizada también por depósito de IgA en el mesangio. En contraste con la nefropatía IgA, que afecta solamente al riñón, la púrpura de Henoch-Schönlein es un síndrome sistémico que también afecta a la piel (exantema purpúrico), al tubo digestivo (dolor abdominal) y a las articulaciones (artritis).

Patogenia

Parece que una IgA1 con una glucosilación anormal (es decir, la IgA1 deficiente en galactosa [Gd-IgA1]) desempeña un papel central en la patogenia. Esta IgA anormal puede inducir una respuesta autoinmunitaria y los autoanticuerpos pueden formar grandes inmunocomplejos con la IgA circulante. Estos complejos se depositan en el mesangio glomerular; esta localización poco frecuente puede guardar relación con las características fisicoquímicas de IgA y puede facilitarse por un receptor para IgA1 (CD71) de las células mesangiales. La presencia de C3 en el mesangio con ausencia de C1q y C4 sugiere que está activada la vía alternativa del complemento en la patogenia. La influencia genética se plantea por la aparición de la nefropatía IgA en familias y en hermanos con HLA idéntico y el aumento de la frecuencia de determinados genotipos de HLA y complemento en algunas poblaciones. Si se analizan todos estos datos en conjunto, sugieren que, en los individuos con una susceptibilidad genética, la exposición respiratoria o digestiva a determinados antígenos microbianos o de otro tipo (p. ej., virus, bacterias, proteínas alimentarias) puede aumentar la síntesis de IgA, con la glucosilación anómala de algunas de estas moléculas y el consiguiente depósito de inmunocomplejos con IgA e inmunocomplejos que contienen IgA en el mesangio, donde activan la vía alternativa del complemento e inician la lesión glomerular. Una observación que apoya esta idea es el aumento de la frecuencia de nefropatía IgA en pacientes con enfermedad celíaca en los que se encuentran defectos de la mucosa intestinal, así como en sujetos con hepatopatías, en los que se producen alteraciones en la eliminación hepatobiliar de los complejos IgA *(nefropatía IgA secundaria)*.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, las lesiones en la nefropatía IgA varían considerablemente. Los glomérulos pueden ser normales o presentar ensanchamiento mesangial e inflamación segmentaria confinada

booksmedicos.org

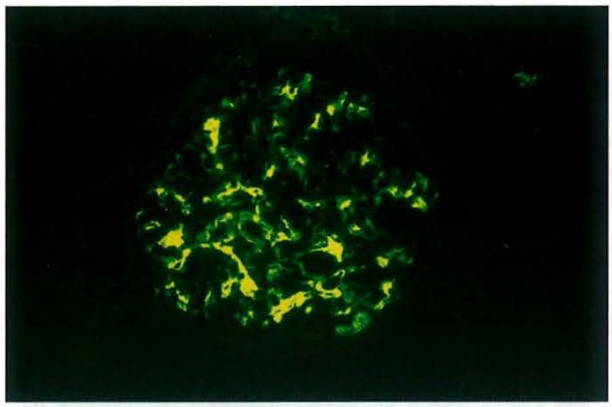


Figura 14.10 Nefropatía IgA. El depósito característico de inmunofluorescencia de IgA, principalmente en las regiones mesangiales, es evidente. *IgA*, inmunoglobulina A.

a algunos glomérulos (GN proliferativa focal), proliferación mesangial difusa (GN mesangioproliferativa) o (rara vez) GN con semilunas manifiesta. La imagen característica de inmunofluorescencia es el **depósito mesangial de IgA,** a menudo con C3 y properdina, y cantidades menores de IgG o IgM (fig. 14.10). No suelen identificarse componentes iniciales de la vía clásica del complemento. La microscopia electrónica confirma la presencia de depósitos electrodensos en el mesangio.

Características clínicas

La nefropatía IgA afecta, la mayor parte de las veces, a niños y a adultos jóvenes. Más de la mitad de los afectados presentan *hematuria macroscópica* tras una infección del aparato respiratorio o, menos frecuentemente, al tubo digestivo o a las vías urinarias; el 30-40% tienen hematuria solo microscópica, con o sin proteinuria; y el 5-10% desarrolla un síndrome típico de nefritis aguda. La hematuria típicamente dura varios días e inicialmente desaparece, pero luego reaparece de forma periódica, en general en presencia de una infección vírica. El curso es muy variable. Muchos individuos mantienen una función renal normal durante décadas. El 25-50% de los casos muestran una progresión lenta a una nefropatía terminal en un período de 20 años. Los hallazgos de la biopsia renal pueden ayudar a identificar a los pacientes con peor pronóstico, que se caracterizan por una proliferación mesangial difusa, esclerosis segmentaria, proliferación endocapilar o fibrosis tubulointersticial.

Nefritis hereditaria

La nefritis hereditaria constituye un grupo de glomerulopatías producidas por mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la MBG. Las más frecuentes de estas enfermedades raras son el *síndrome de Alport* y la *enfermedad por membrana basal delgada*. En el primero, la nefritis se asocia a una hipoacusia neurosensitiva y diversos trastornos oculares, como luxación del cristalino, cataratas posteriores y distrofia corneal. La enfermedad por membrana basal delgada es la causa más habitual de hematuria familiar benigna sin manifestaciones sistémicas.

Patogenia

La MBG está compuesta, en gran medida, por colágeno de tipo IV, elaborado por heterotrímeros de las cadenas α3, α4 y α5 del colágeno de tipo IV. Este es crucial para que el cristalino, la cóclea y el glomérulo funcionen con normalidad. La mutación en cualquiera de las cadenas α da lugar a un ensamblaje defectuoso de los heterotrímeros, del que se derivan las manifestaciones del síndrome de Alport.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, en la nefritis hereditaria, los glomérulos no tienen un aspecto llamativo hasta un estadio avanzado de la enfermedad. Al progresar, son cambios típicos una glomeruloesclerosis creciente, esclerosis vascular, atrofia tubular y fibrosis intersticial. En la microscopia electrónica, la **MBG aparece delgada** y atenuada desde el principio del curso, pero con el tiempo desarrolla focos irregulares de engrosamiento o atenuación con una división pronunciada y laminación de la lámina densa, lo que proporciona un aspecto en **«canasta de mimbre».** A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Alport, el único rasgo morfológico en la enfermedad por membrana basal delgada que se observa es un adelgazamiento difuso y uniforme de las membranas basales glomerulares.

Características clínicas

La mayor parte de los pacientes con síndrome de Alport tienen una enfermedad ligada a X como consecuencia de una mutación en el gen del cromosoma X que codifica la cadena α5 del colágeno de tipo IV. Por eso los hombres se afectan con más frecuencia y gravedad que las mujeres y tienen más riesgo de sufrir una nefropatía terminal y sordera. Algunos casos poco frecuentes autosómicos recesivos o dominantes se relacionan con defectos en los genes que codifican las cadenas α3 o α4 del colágeno de tipo IV. Los pacientes con una nefritis hereditaria debutan a los 5-20 años de edad con una *hematuria y proteinuria* macroscópica o microscópica y evolucionan a una insuficiencia renal franca a los 20-50 años. Las mujeres portadoras del síndrome de Alport ligado a X o los portadores de cualquier sexo de las variantes autosómicas suelen debutar con una hematuria asintomática persistente y evolucionan de forma benigna no progresiva. Las mutaciones heterocigóticas en los genes que codifican las cadenas α3 y α4 del colágeno de tipo IV aparecen en un 40% de los pacientes con enfermedad por membrana basal delgada.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La GNRP se caracteriza por la presencia de semilunas *(GN con semilunas)* y en la mayor parte de los casos parece tener un mecanismo inmunitario. Se trata de un síndrome clínico y no una forma etiológica específica de GN. La GNRP se caracteriza por una pérdida rápida de la función renal, con datos analíticos típicos del síndrome nefrítico y con frecuencia oliguria grave. Sin tratamiento, puede producir con rapidez una insuficiencia renal en semanas a meses.

Patogenia

La GN con semilunas puede deberse a una serie de enfermedades distintas; algunas limitadas al riñón y otras sistémicas. La GNRP puede asociarse a una serie de enfermedades, entre otras:

- La *GN con semilunas mediada por anticuerpos frente a la MBG* (enfermedad de Goodpasture) se caracteriza por depósitos lineales de IgG y en muchos casos C3 en la MBG. En algunos pacientes, los anticuerpos frente a la MBG se ligan también a las membranas basales de los capilares alveolares pulmonares ocasionando un cuadro clínico de hemorragia pulmonar asociada a insuficiencia renal. Se dice que estos pacientes tienen un *síndrome de*

booksmedicos.org

Goodpasture. Existen anticuerpos frente a la MBG en el suero y son útiles para el diagnóstico. Es importante reconocer la GN con semilunas mediada por anticuerpos frente a la MBG, porque los individuos afectados se benefician de la plasmaféresis, que elimina los anticuerpos patógenos de la circulación.

- La *GN con semilunas mediada por inmunocomplejos* puede complicar cualquiera de las nefritis por inmunocomplejos, incluida la GN postestreptocócica, la asociada al lupus eritematoso sistémico, la nefropatía IgA y la púrpura de Henoch-Schönlein. En otros casos, se demuestran inmunocomplejos pero la causa subyacente no está determinada. Este tipo de GNRP muestra con frecuencia proliferación celular y afluencia de leucocitos dentro del penacho glomerular, además de la formación de semilunas. Un hallazgo constante es el característico patrón granular de tinción de la MBG y/o el mesangio con inmunoglobulinas y/o complemento en el estudio de fluorescencia. Este trastorno no suele responder a la plasmaféresis.
- La *GN con semilunas pauciinmunitaria* se define por la ausencia de anticuerpos frente a la MBG o depósito significativo de inmunocomplejos. Es típico encontrar anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en el suero, que tienen un papel patógeno en algunas vasculitis, como se comenta en el capítulo 10. Por tanto, en algunos casos la GN con semilunas es un componente de una vasculitis sistémica, como la polivasculitis microscópica o la granulomatosis con polivasculitis. Sin embargo, en muchos casos la GN con semilunas pauciinmunitaria se limita al riñón.

MORFOLOGÍA

Los cambios con microscopio óptico son parecidos, aunque no idénticos en las diversas variantes de glomerulonefritis con semilunas. Los glomérulos muestran una proliferación celular fuera de las asas capilares, que a veces se asocian a necrosis segmentaria capilar, roturas en la MBG y depósitos de fibrina en el espacio de Bowman. Estas lesiones proliferativas características fuera de las asas capilares se llaman **semilunas** por la morfología cuando llenan el espacio de Bowman. Las semilunas se forman por proliferación de las células epiteliales y por la migración de monocitos/macrófagos hacia el espacio de Bowman (fig. 14.11). Pueden encontrarse además pequeñas cantidades de otros tipos de leucocitos. Además de semilunas, la proliferación celular también se produce dentro de las asas capilares y/o en las regiones mesangiales en los casos de patogenia mediada por inmunocomplejos, como la GN postinfecciosa, la nefritis lúpica o la nefropatía IgA. Por el contrario, en los casos de GN mediada por anticuerpos frente a la MBG o GN con semilunas pauciinmunitarias no se observa hipercelularidad endocapilar. Los estudios de inmunofluorescencia muestran la característica **tinción lineal** intensa con IgG y C3 a lo largo de la MBG en la enfermedad mediada por anticuerpos frente a la MBG, el **patrón granular** de tinción glomerular en la GN mediada por inmunocomplejos y ausencia de tinción en la GN pauciinmunitaria. La microscopia electrónica muestra depósitos de inmunocomplejos electrodensos en los glomérulos en la GN mediada por inmunocomplejos, pero no en las biopsias de los pacientes con GN por anticuerpos frente a la MBG y GN con semilunas pauciinmunitarias. La microscopia electrónica puede mostrar **roturas definidas en la MBG,** que indica una lesión glomerular grave propia de este tipo de GN. Las semilunas pueden acabar obliterando el espacio de Bowman y comprimir los glomérulos. Con el tiempo, las semilunas pueden cicatrizarse y aparece una glomeruloesclerosis.

Características clínicas

La GNRP suele debutar con un síndrome nefrítico, pero la *oliguria y la uremia* son más graves. En ocasiones, aparece una proteinuria cercana al rango nefrótico. Algunos pacientes afectados desarrollan anuria y necesitan diálisis a largo plazo o trasplante. El pronóstico se puede predecir de forma aproximada en función del porcentaje de glomérulos afectados, dado que los pacientes con semilunas en menos del 80% de los glomérulos tienen mejor pronóstico que los que presentan porcentajes mayores. El intercambio de plasma puede beneficiar a los pacientes con una GN por anticuerpos frente a la MBG y en algunos casos de GN con semilunas pauciinmunitarias relacionadas con ANCA.

RESUMEN

GLOMERULOPATÍAS

Enfermedades que cursan principalmente con síndrome nefrótico

- La *enfermedad de cambios mínimos* es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños. Cursa con proteinuria y borrado de los pedicelos sin depósitos de anticuerpos.
- La *glomeruloesclerosis focal y segmentaria* (GEFS) puede ser primaria o secundaria (es decir, consecuencia de una glomerulonefritis previa, hipertensión o infecciones, como VIH). Los glomérulos muestran una obliteración focal y segmentaria de las luces capilares con pérdida de los pedicelos.
- La *nefropatía membranosa* está causada por una respuesta autoinmunitaria, principalmente dirigida frente a PLA2R en los podocitos. Se caracteriza por depósitos granulares subepiteliales de anticuerpos con formación de «espigas» en la MBG, y engrosamiento y pérdida de los pedicelos, con escasa o ninguna inflamación.
- La *glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I* es una enfermedad mediada por inmunocomplejos con depósitos inmunitarios de localización subendotelial.
- La *enfermedad por depósitos densos y la glomerulonefritis C3* se deben a una activación no regulada de la vía alternativa del complemento. La inmunofluorescencia con C3 es positiva en ambos procesos.

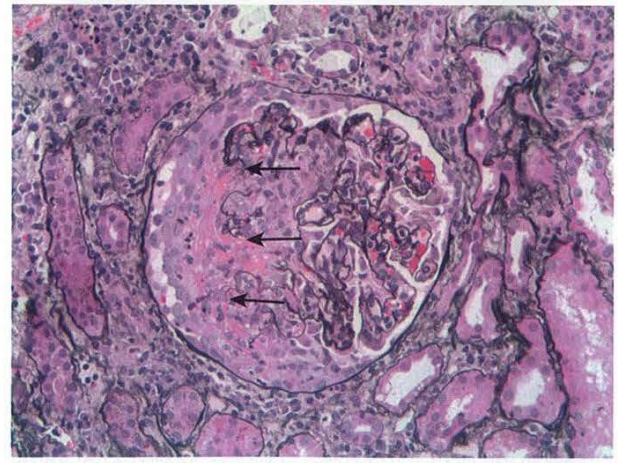


Figura 14.11 Glomerulonefritis con semilunas (tinción con plata). Las *flechas* indican un área de necrosis con formación de semilunas. La distribución segmentaria de este caso es típica de una glomerulonefritis con semilunas asociada a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Glomerulonefritis que cursan con síndrome nefrítico

- La *glomerulonefritis postinfecciosa aguda* se produce típicamente tras una infección por estreptococos en niños y adultos jóvenes, pero puede aparecer tras la infección por otros muchos gérmenes. Se debe al depósito de inmunocomplejos, sobre todo en los espacios subepiteliales, con abundantes neutrófilos y proliferación de células glomerulares.

Enfermedades que cursan principalmente con hematuria asintomática

- La *nefropatía IgA*, caracterizada por depósitos mesangiales de inmunocomplejos que contienen IgA, es la forma más frecuente de glomerulonefritis a nivel mundial. La hematuria asintomática de repetición es la presentación clínica más frecuente y suele afectar a niños y adultos jóvenes, pero la evolución es variable.
- La *nefritis hereditaria (síndrome de Alport)* se debe a mutaciones en los genes que codifican el colágeno de la MBG. Se manifiesta con hematuria y proteinuria lentamente progresiva y deterioro de la función renal. La enfermedad por membrana basal delgada también se debe a mutaciones en los genes que codifican el colágeno de la MBG; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el síndrome de Alport, se trata en general de un proceso benigno no progresivo.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

- La GNRP es una entidad clínica con rasgos de síndrome nefrítico y pérdida rápida de la función renal.
- Se suele asociar a una lesión glomerular grave con necrosis y rotura de la MBG y la consiguiente proliferación del epitelio parietal (semilunas).
- La GNRP puede venir mediada por autoanticuerpos frente a la MBG (enfermedad por anticuerpos frente a la MBG), por depósitos de inmunocomplejos o puede ser pauciinmunitaria asociada a menudo a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (GN pauciinmunitaria).

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LOS TÚBULOS Y AL INTERSTICIO

En la mayoría de las formas de lesión tubular también está implicado el intersticio, así que las dos se describen juntas. En este epígrafe presentamos enfermedades caracterizadas por: 1) implicación inflamatoria de los túbulos y del intersticio *(nefritis tubulointersticial)*, y 2) lesión tubular isquémica o tóxica, lo que provoca la *LTA* y el síndrome clínico de *lesión renal aguda*.

Nefritis tubulointersticial

La nefritis tubulointersticial (NTI) constituye un grupo de enfermedades inflamatorias de los riñones que afectan primariamente al intersticio y a los túbulos. Los glomérulos pueden estar completamente respetados o se afectan solo tardíamente en el curso de la enfermedad. En algunos casos de NTI producidas por infección bacteriana, la pelvis renal está afectada prominentemente –de aquí el término más descriptivo de *pielonefritis* (de *pyelo*, «pelvis»)–. El término *nefritis intersticial* se reserva, generalmente, para los casos de NTI de origen no bacteriano; entre estos se encuentran la lesión tubular inducida por fármacos, trastornos metabólicos como la hipopotasemia, irradiación, infecciones víricas y reacciones inmunitarias. En función de las características clínicas y del carácter del exudado inflamatorio, la NTI puede dividirse en las categorías aguda y crónica. En la siguiente sección describimos la pielonefritis aguda seguida de otras formas de nefritis intersticial.

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda, una inflamación habitualmente supurativa del riñón y de la pelvis renal, está producida por infección bacteriana. Es una manifestación importante de la infección de las vías urinarias (IVU), que implica afectación de la vía inferior (cistitis, prostatitis, uretritis), superior (pielonefritis) o de ambas. Como veremos, la gran mayoría de los casos de pielonefritis se asocian a infecciones urinarias bajas, que son muy frecuentes. Por suerte, la mayor parte de las infecciones urinarias bajas quedan localizadas y no se extienden hacia el riñón.

Patogenia

Los principales gérmenes causantes de la pielonefritis aguda son los bacilos entéricos gramnegativos. *Escherichia coli* es con diferencia el más frecuente. Otros gérmenes importantes son *Proteus, Klebsiella, Enterobacter* y *Pseudomonas*. Estos se suelen asociar a infecciones de repetición, sobre todo en pacientes sometidos a manipulaciones repetidas de las vías urinarias o que presentan alteraciones congénitas o adquiridas de la vía urinaria baja (v. más adelante). Los estafilococos y *Streptococcus faecalis* son otra causa posible de pielonefritis, pero son patógenos poco frecuentes en este contexto.

Las bacterias pueden llegar a los riñones desde la vía urinaria baja (infección ascendente) o por la corriente sanguínea (infección hematógena) (fig. 14.12). **Las IVU bajo ascendentes son la forma más importante y frecuente de llegada de las bacterias al riñón.** Tras la adherencia de las bacterias a las superficies mucosas se produce la colonización de la uretra distal (y del introito en las mujeres). Las propiedades determinadas genéticamente del urotelio y los patógenos bacterianos pueden facilitar la adherencia al revestimiento urotelial de las fimbrias de las bacterias (proteínas que se unen a receptores en la superficie de las células uroteliales), lo que determina la susceptibilidad a las infecciones. A continuación, los gérmenes llegan a la vejiga mediante un crecimiento expansivo de las colonias y al desplazarse a corriente respecto a la orina. Esto se puede observar durante la instrumentación uretral, como el sondaje y la cistoscopia.

Cuando no se refiere ninguna instrumentación, la IVU es más frecuente en las mujeres. La colonización por bacterias entéricas puede ocurrir más fácilmente en las mujeres por la estrecha proximidad entre la uretra femenina y el recto. Además, la uretra es corta y el traumatismo que sufre durante las relaciones sexuales facilita la entrada de las bacterias a la vejiga urinaria. Normalmente, la orina de la vejiga es estéril por las propiedades antimicrobianas de la mucosa vesical y el mecanismo de lavado que se asocia a una eliminación periódica de la orina. Sin embargo, cuando se produce una obstrucción del flujo o disfunción vesical, los mecanismos de defensa naturales de la vejiga son superados, lo que permite la aparición de la IVU. Cuando aparece estasis, las bacterias que se introducen en la vejiga se pueden multiplicar sin control y no son eliminadas o

booksmedicos.org

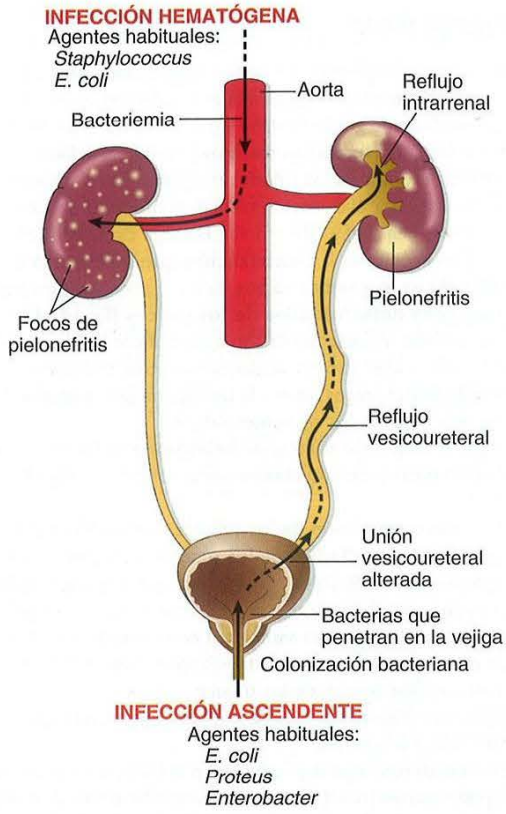


Figura 14.12 Vías de infección renal. La infección hematógena es el resultado de diseminación bacteriémica. Más frecuente es la infección ascendente, que es el resultado de una combinación de infección de la vejiga urinaria y de los reflujos vesicoureteral e intrarrenal.

destruidas por la pared vesical. Por eso, las IVU resultan especialmente frecuentes en los pacientes con una obstrucción de las vías urinarias, como se describe en la hiperplasia prostática benigna o el prolapso uterino. A partir de esta orina contaminada, las bacterias pueden ascender siguiendo los uréteres para infectar la pelvis y el parénquima renal. La frecuencia de IVU está también aumentada en la diabetes, por la mayor susceptibilidad a las infecciones y a la disfunción vesical neurógena, que predispone a la estasis urinaria. El incremento de la incidencia de las IVU durante el embarazo se atribuye a la estasis de la orina por la presión que ejerce el útero en crecimiento sobre la vejiga y los uréteres.

La insuficiencia del orificio vesicoureteral, que determina reflujo vesicoureteral (RVU), es una causa importante de infección ascendente. El reflujo permite a las bacterias ascender por el uréter hacia la pelvis. Se describe RVU en el 20-40% de los niños pequeños con IVU, como consecuencia, en general, de una malformación congénita que determina una insuficiencia de la válvula ureterovesical. El RVU también puede ser adquirido en personas con una vejiga flácida en relación con una lesión medular o con una disfunción vesical secundaria a la diabetes. El RVU induce que en las vías urinarias quede orina residual tras la micción, lo que facilita el crecimiento bacteriano. Además, el RVU representa un mecanismo preparado para empujar la orina vesical infectada hacia la pelvis renal e incluso hacia el parénquima renal a través de los conductos abiertos en las puntas de las papilas (reflujo intrarrenal). Otros factores de riesgo adicionales para el desarrollo de las IVU incluyen procesos renales previos, que cursan con cicatrización renal y obstrucción intraparenquimatosa, y también el tratamiento inmunodepresor y la inmunodeficiencia.

Aunque la *siembra hematógena* es mucho menos frecuente que la infección ascendente, se puede producir una pielonefritis aguda por la siembra renal por las bacterias en el curso de una septicemia o endocarditis infecciosa.

MORFOLOGÍA

Pueden estar implicados uno o ambos riñones. El que esté afectado puede ser de tamaño normal o estar agrandado. Normalmente, **en la superficie renal son aparentes macroscópicamente unos abscesos elevados, delimitados y amarillentos** (fig. 14.13). Pueden estar ampliamente diseminados o limitados a una región del riñón, o pueden confluir para formar una única zona grande de supuración.

El rasgo histológico característico de la pielonefritis aguda es una necrosis licuefactiva y la formación de absceso dentro del parénquima renal. En los estadios iniciales, la formación de pus (supuración) se limita a las luces tubulares, pero posteriormente los abscesos se rompen hacia el tejido intersticial. Es frecuente que grandes masas de neutrófilos intratubulares se extiendan en el interior de las nefronas afectadas hacia los conductos colectores, lo que ocasiona los típicos cilindros de leucocitos en la orina. Es típico que los glomérulos no se afecten.

Cuando existe una obstrucción prominente, el pus no drena y puede llenar la pelvis renal, los cálices y el uréter, provocando una **pionefrosis.**

Una segunda variante (poco frecuente) de pielonefritis es la **necrosis papilar,** proceso para el cual se describen tres trastornos predisponentes: diabetes, obstrucción de la vía urinaria y drepanocitosis. Esta lesión se caracteriza por necrosis isquémica y supurativa de las puntas de las pirámides renales

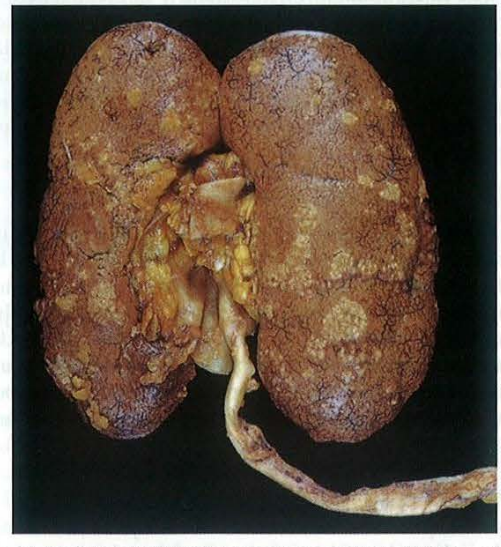


Figura 14.13 Pielonefritis aguda. La superficie cortical está llena de abscesos pálidos focales, más numerosos en el polo superior y en la región media de los riñones; el polo inferior está relativamente conservado. Entre los abscesos hay una congestión oscura de la superficie renal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(papilas renales). El rasgo macroscópico patognomónico es una necrosis bien definida de color blanco-grisáceo a amarillento de los dos tercios apicales de las pirámides. Una papila o varias e incluso todas ellas pueden afectarse. A nivel microscópico, las puntas de las papilas presentan necrosis de coagulación rodeada de infiltrado neutrófilo.

La afectación prostática puede producir una prostatitis aguda o crónica, sobre todo en ancianos con hiperplasia benigna de próstata.

Características clínicas

Es frecuente que la pielonefritis aguda se asocie a algunos de los trastornos predisponentes que se han descrito al comentar los mecanismos patógenos. Superado el primer año de vida (edad en la cual las malformaciones congénitas en los varones se suelen poner de manifiesto) y hasta los 40 años de edad aproximadamente, las infecciones son mucho más frecuentes en las mujeres. Hasta un 6% de las gestantes desarrollan una bacteriuria en algún momento del embarazo y un 20-40% de estas acaban desarrollando una infección urinaria sintomática si no se tratan. Al aumentar la edad, la incidencia en varones aumenta como consecuencia de la aparición de hiperplasia de próstata, que determina obstrucción al flujo de orina.

La aparición de una pielonefritis aguda no complicada suele ser súbita, con aparición de dolor en el ángulo costovertebral y datos sistémicos de infección, como escalofríos, fiebre, náuseas, malestar, así como signos localizadores hacia las vías urinarias, como disuria, frecuencia y urgencia. La orina aparece turbia porque contiene pus *(piuria)*. En general, la enfermedad es unilateral, y los pacientes afectados no desarrollan una insuficiencia renal. En los casos en los que existen factores predisponentes, esta entidad puede hacerse recidivante o crónica, y es más probable que sea bilateral. La aparición de una necrosis papilar se asocia a un pronóstico mucho peor.

Pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo

La pielonefritis crónica es una entidad clínico-patológica en la que la inflamación intersticial y la cicatrización del parénquima renal se asocian a cicatrización macroscópicamente visible y deformidad del sistema pielocalicial en pacientes con antecedentes de IVU. La pielonefritis crónica es una causa importante de nefropatía crónica. Puede dividirse en dos formas: pielonefritis obstructiva crónica y pielonefritis asociada a reflujo.

Pielonefritis obstructiva crónica

Como ya se ha descrito, la obstrucción predispone a la infección del riñón. Las infecciones recidivantes añadidas a lesiones obstructivas difusas o localizadas dan lugar a brotes de repetición de inflamación renal y cicatrización que, finalmente, producen pielonefritis crónica. La enfermedad puede ser bilateral, como ocurre en las anomalías congénitas de la uretra (p. ej. válvulas uretrales posteriores) o unilateral, como ocurre con los cálculos y lesiones obstructivas unilaterales del uréter.

Pielonefritis crónica asociada a reflujo (nefropatía por reflujo)

La pielonefritis crónica asociada al reflujo es la causa más frecuente de pielonefritis crónica. Se debe a la superposición de una IVU sobre un reflujo vesicoureteral e intrarrenal congénitos. Tanto el reflujo como las lesiones renales consiguientes pueden ser unilaterales o bilaterales, esta última puede provocar una insuficiencia renal crónica.

MORFOLOGÍA

Pueden estar implicados uno o ambos riñones, bien difusamente o en placas. Incluso cuando la afectación es bilateral, los riñones no presentan el mismo grado de daño y, por tanto, no están retraídos por igual. Esta **cicatrización desigual** es útil para diferenciar la pielonefritis crónica de los riñones retraídos más simétricamente que se asocia a esclerosis vascular (a menudo denominada *nefroesclerosis benigna*) y GN crónica. El rasgo característico de la pielonefritis crónica es la **cicatrización que afecta a la pelvis o a los cálices,** o a ambos, lo que da lugar a amputación papilar y a **marcadas deformidades de los cálices** (fig. 14.14).

Los cambios microscópicos son inespecíficos en gran medida, y pueden verse alteraciones similares con otros trastornos tubulointersticiales crónicos, como la nefropatía por analgésicos. El parénquima muestra los siguientes rasgos:

- Fibrosis intersticial e infiltración inflamatoria de linfocitos, células plasmáticas y, ocasionalmente, neutrófilos con distribución desigual.
- Dilatación o retracción de los túbulos, con atrofia del revestimiento epitelial. Muchos de los túbulos dilatados contienen cilindros, que son de color rosado a azul, de apariencia brillante y positivos con la tinción con PAS, conocidos como *cilindros coloideos*, que sugieren la semejanza con el tejido tiroideo –de aquí el término descriptivo de *tiroidización*–. Ocasionalmente se ven neutrófilos dentro de los túbulos.
- Infiltración inflamatoria crónica y fibrosis que afectan a la mucosa del cáliz y a la pared.
- Arterioesclerosis puede producirse por hipertensión asociada.
- Glomeruloesclerosis, que se suele desarrollar como un proceso secundario en relación con la pérdida de nefronas (una mala adaptación ya comentada anteriormente).

Características clínicas

Muchos pacientes que presentan pielonefritis crónica consultan al médico en fases relativamente tardías de la evolución del proceso por la aparición gradual de una insuficiencia renal o porque se detectan signos de nefropatía en las pruebas de laboratorio convencionales. En otros casos, la nefropatía viene anticipada por el desarrollo de hipertensión. La imagen radiológica es típica: los riñones afectados aparecen contraídos de forma asimétrica con cierto grado de borrado y deformidad de los cálices (caliectasia). La presencia o ausencia de una

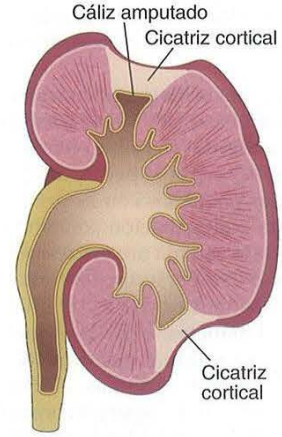


Figura 14.14 Típicas cicatrices gruesas de la pielonefritis crónica asociada al reflujo vesicoureteral. Las cicatrices suelen localizarse en los polos superior o inferior del riñón y se asocian a amputación de los cálices subyacentes.

booksmedicos.org

bacteriuria significativa no es un dato especialmente útil, dado que su ausencia no descarta una pielonefritis crónica. Cuando la enfermedad es bilateral y progresiva, la disfunción tubular impide concentrar la orina *(hipostenuria)*, lo que se manifiesta en forma de poliuria y nicturia.

Como ya se ha comentado, algunos pacientes con pielonefritis crónica o nefropatía por reflujo acaban desarrollando una glomeruloesclerosis secundaria, asociada a proteinuria; al final, todas estas lesiones contribuyen al desarrollo de una nefropatía crónica progresiva.

Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos

La NTI aguda inducida por fármacos aparece como reacción adversa por el uso de una serie de fármacos, cada vez más abundantes. Se asocia sobre todo a las penicilinas (meticilina, ampicilina), otros antibióticos (rifampicina), diuréticos (furosemida), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), antiinflamatorios no esteroideos y otros muchos fármacos más (fenindiona, cimetidina, inhibidores del punto de control inmunitario).

Patogenia

Muchas características de esta enfermedad sugieren un mecanismo inmunitario. Las características clínicas compatibles con una reacción de hipersensibilidad incluyen un período de latencia entre la exposición al fármaco y la aparición de las lesiones, la eosinofilia y el exantema, la naturaleza idiosincrática de la reacción farmacológica (es decir, no depende de la dosis), y la reaparición de la misma tras la nueva exposición al mismo fármaco o a otros de estructura parecida. Las concentraciones de IgE sérica están aumentadas en algunos individuos, lo que sugiere una hipersensibilidad inmediata (de tipo I). En otros casos, la naturaleza del infiltrado inflamatorio y los resultados positivos de las pruebas cutáneas para fármacos sugieren una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T (de tipo IV).

La secuencia más probable de acontecimientos patógenos es que el fármaco actúa como hapteno, que, durante la secreción por los túbulos, se liga de forma covalente a algunos componentes citoplásmicos o extracelulares de las células tubulares, de modo que se vuelve inmunógeno. La consiguiente lesión tubulointersticial se produce por reacciones inmunitarias mediadas por IgE o linfocitos T frente a las células tubulares o a su membrana basal.

MORFOLOGÍA

Las anomalías en las nefritis inducidas por fármacos están en el intersticio, que muestra edema pronunciado e infiltración por células mononucleares, principalmente linfocitos y macrófagos (fig. 14.15). Puede haber eosinófilos y neutrófilos, con frecuencia en elevadas concentraciones. Con algunos fármacos (p. ej., meticilina, tiacidas, rifampicina), la reacción mediada por linfocitos T pueden dar lugar a granulomas intersticiales no necrosantes, con células gigantes. Los glomérulos son normales, excepto en algunos casos producidos por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, cuando la reacción de hipersensibilidad también lleva al borrado de los extremos de los pedicelos y a la aparición de un síndrome nefrótico.

Características clínicas

La enfermedad comienza aproximadamente a los 15 días tras la exposición al fármaco y se caracteriza por *fiebre, eosinofilia* (que puede ser temporal), *exantema* (en cerca del 25% de las personas) y *anomalías renales*. Entre los hallazgos renales están hematuria, ausencia de proteinuria o mínima y leucocituria (incluyendo a veces eosinófilos). En aproximadamente el 50% de los casos, se produce un aumento de la concentración de creatinina sérica o insuficiencia renal aguda con oliguria, especialmente en pacientes ancianos. Es importante reconocer una insuficiencia renal inducida por fármacos, ya que a la retirada del agente responsable le sigue la recuperación, si bien pueden transcurrir varios meses hasta que la función renal se normalice.

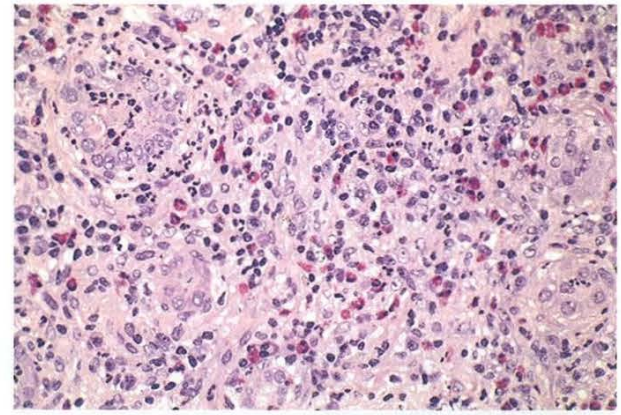


Figura 14.15 Nefritis intersticial producida por fármacos, con marcada infiltración eosinófila y mononuclear. *(Por cortesía del Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

RESUMEN

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

- Enfermedades inflamatorias que afectan primariamente a los túbulos renales y al intersticio.
- La *pielonefritis aguda* es una infección bacteriana producida por la infección ascendente como resultado de reflujo, obstrucción u otra anomalía de las vías urinarias, o, con mucha menos frecuencia, por diseminación hematógena de bacterias; se caracteriza por la formación de abscesos en los riñones, a veces con necrosis papilar.
- La *pielonefritis crónica* se suele asociar a obstrucción urinaria o reflujo; provoca cicatrices en el sistema pielocalicial y el intersticio del riñón afectado y una progresión gradual a una nefropatía crónica.
- La *nefritis intersticial inducida por fármacos* es una reacción inmunitaria ante un agente mediada por IgE o linfocitos T y que se caracteriza por inflamación intersticial, a menudo con eosinófilos abundantes y edema.

Lesión tubular aguda/necrosis

La lesión tubular aguda (LTA) es una entidad clínico-patológica caracterizada por las lesiones de las células epiteliales tubulares y el deterioro agudo de la función renal, asociados con frecuencia a la eliminación de cilindros granulares y células tubulares hacia la orina. Los clínicos emplean el término *necrosis tubular aguda,* pero la necrosis franca no se suele observar a menudo en las biopsias renales, de forma que los patólogos prefieren el término *lesión tubular aguda*. La constelación de cambios, que de forma amplia se denomina *lesión renal aguda,* se manifiesta clínicamente como una reducción de la FG con aumento de la creatinina sérica. La LTA es la causa más frecuente de daño renal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

agudo y puede producir oliguria (definida como una diuresis < 400 ml/día).

Existen dos formas de LTA con causas diferentes:

- La *LTA isquémica* suele ser consecuencia de un período de flujo inadecuado en todos o algunos de los órganos periféricos, como el riñón, que en ocasiones se asocia a una hipotensión marcada o al shock. Esta situación se puede deber a diversos trastornos, como traumatismos graves, pérdida de sangre, pancreatitis aguda y septicemia. La isquemia tubular puede ser también consecuencia de una reducción del flujo intrarrenal, como sucede en la polivasculitis microscópica, la hipertensión maligna y las microangiopatías trombóticas. Una transfusión de sangre no compatible y otras crisis hemolíticas, incluida la mioglobinuria, pueden producir un cuadro clínico que recuerda a la LTA isquémica.
- La *LTA nefrotóxica* se debe a diversos venenos, incluidos los metales pesados (p. ej., mercurio), los disolventes orgánicos (p. ej., tetracloruro de carbono) y múltiples fármacos, como gentamicina y otros antibióticos y también los contrastes radiológicos.

Patogenia

Las células epiteliales del túbulo proximal son especialmente sensibles a la hipoxemia y también son vulnerables a las toxinas (fig. 14.16). Varios factores predisponen a estas células a las lesiones tóxicas e isquémicas, incluido el aumento de las concentraciones intracelulares de diversas moléculas que se reabsorben o secretan a través del túbulo proximal, la exposición a concentraciones altas de solutos luminales que se concentran mediante la reabsorción de agua del filtrado glomerular y la alta velocidad de consumo de oxígeno necesario para la generación del ATP preciso para la función de transporte y reabsorción.

La *isquemia* produce numerosas alteraciones estructurales en las células epiteliales. La pérdida de polaridad celular es una alteración precoz reversible causada por la isquemia. Determina la redistribución de las proteínas de la membrana (p. ej., Na^+,K^+-ATPasa) de la superficie basolateral de las células tubulares a la luminal, lo que reduce la reabsorción de sodio por los túbulos proximales y aumenta así el aporte de sodio a los túbulos distales. Esto último contribuye por un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular a una vasoconstricción de la arteriola aferente y una reducción de la FG, lo que deteriora todavía más la perfusión (se comenta más adelante). Las lesiones de las células epiteliales provocan el desprendimiento de las células lesionadas de la membrana basal y su eliminación por la orina. Cuando se acumulan suficientes restos tubulares, se puede bloquear el flujo de orina (obstrucción por cilindros), lo que aumenta la presión intratubular y agrava el descenso de la FG. Además, el líquido de los túbulos lesionados puede fluir hacia el intersticio, con reducción de la diuresis, aumento de la presión intersticial y colapso de los túbulos. Las células tubulares isquémicas pueden expresar también quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión, como la P-selectina, que reclutan leucocitos (inflamación intersticial), y participar en la lesión tisular. Las células tubulares necróticas pueden inducir una reacción inflamatoria que contribuye a la lesión tubular y al trastorno funcional.

La lesión tubular se exacerba por las alteraciones hemodinámicas graves que provocan la reducción de la FG. La principal es la *vasoconstricción intrarrenal*, que reduce el flujo plasmático glomerular y el aporte de oxígeno a los túbulos en la medular externa (rama ascendente gruesa y segmento recto del túbulo proximal) (v. fig. 14.16). Aunque una serie de vías vasoconstrictoras se han vinculado con este fenómeno (p. ej., renina-angiotensina, tromboxano A_2, actividad nerviosa simpática), actualmente se considera que la vasoconstricción viene mediada por una lesión endotelial subletal, que aumenta la liberación del vasoconstrictor endotelial endotelina y reduce la producción de vasodilatadores, como óxido nítrico y prostaglandinas. Por último, algunas evidencias indican que la isquemia o las toxinas tienen un efecto directo sobre el glomérulo y reducen la superficie de filtración glomerular eficaz.

La naturaleza parcheada de la necrosis tubular y el mantenimiento de la integridad de la membrana basal en muchos segmentos permiten la reparación de los focos lesionados y la recuperación de la función si se elimina la causa precipitante. Esta reparación depende de la capacidad de las células epiteliales con lesiones reversibles de proliferar y diferenciarse.

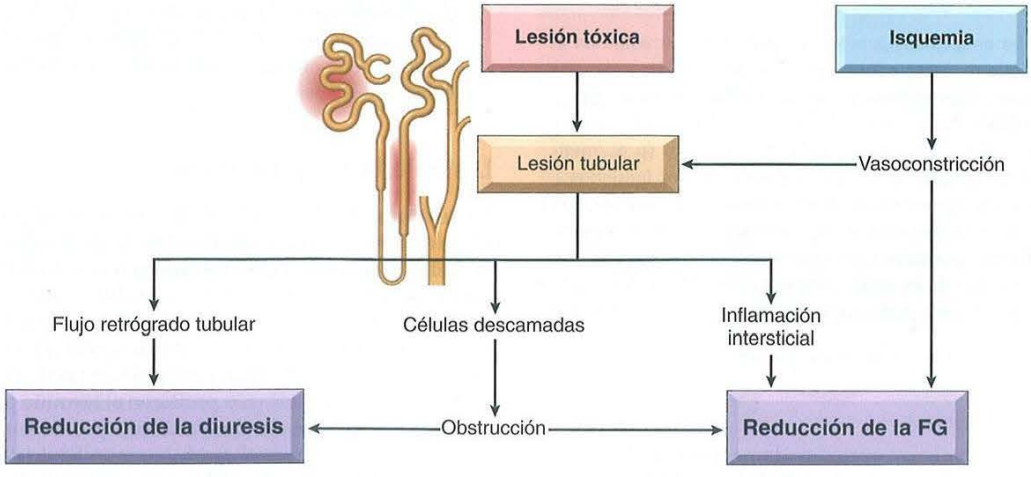


Figura 14.16 Secuencia postulada de lesiones en el daño tubular isquémico o tóxico.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

La **LTA isquémica** se caracteriza por lesiones en las partes rectas del túbulo proximal y las ramas ascendentes gruesas, pero no se respeta ningún segmento de los túbulos proximal o distal. Con frecuencia se encuentran distintas **lesiones tubulares,** incluidas la atenuación de los bordes en cepillo de las células tubulares proximales, la vesiculación y la descamación de bordes en cepillo, la vacuolización de las células y la suelta de las células tubulares respecto de la membrana basal subyacente, con desprendimiento de las mismas hacia la orina (fig. 14.17). Un hallazgo adicional sorprendente es la presencia de cilindros proteináceos en los túbulos distales y los conductos colectores, que están constituidos por la proteína de Tamm-Horsfall (secretada en condiciones normales por el epitelio tubular), además de hemoglobina y otras proteínas plasmáticas. Cuando la LTA se debe a lesiones por aplastamiento, los cilindros pueden contener también mioglobina. En general, el intersticio muestra edema generalizado, con una leve infiltración inflamatoria, constituida por neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. La imagen histológica de la **LTA nefrotóxica** es muy similar, aunque con algunas diferencias. Normalmente, la necrosis franca resulta más llamativa en el túbulo proximal que en la LTA isquémica, y las membranas basales tubulares suelen estar respetadas.

Si el paciente sobrevive, la regeneración epitelial resulta evidente y se reconoce como un revestimiento por epitelio cúbico bajo y presencia de mitosis en las células epiteliales tubulares que han sobrevivido. En algunos casos y por motivos no bien comprendidos, la lesión renal aguda con una lesión tubular aguda de base puede producir atrofia tubular y fibrosis intersticial en lugar de repararse.

Características clínicas

El curso clínico de una LTA isquémica viene dominado inicialmente por el acontecimiento médico, quirúrgico u obstétrico que lo desencadena. Los pacientes afectados suelen presentar manifestaciones de una lesión renal aguda, incluidas oliguria y reducción de la FG. No todos los pacientes presentan oliguria y se reconocen formas anúrica y no oligúrica. El cuadro clínico suele venir dominado por las alteraciones electrolíticas, la acidosis y los signos y síntomas de uremia y sobrecarga de líquido. El pronóstico es variable en función de la gravedad y la naturaleza de la lesión de base y los trastornos patológicos asociados. Cuando no se emplea tratamiento de soporte o diálisis, los pacientes pueden fallecer. Cuando la causa de la lesión renal aguda es una LTA, la reparación y la regeneración de los túbulos permiten una mejora clínica gradual. Si se emplea tratamiento de soporte, los pacientes que sobreviven tendrán una buena opción de recuperar la función renal, aunque un único episodio de LTA puede también ser origen de una nefropatía crónica. En los pacientes con una nefropatía crónica de base, la recuperación completa es menos frecuente y la progresión a una nefropatía terminal es por desgracia frecuente.

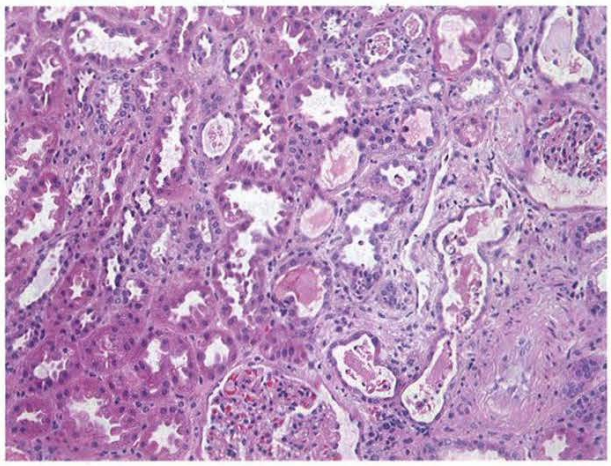


Figura 14.17 Lesiones agudas del epitelio tubular renal con formación de bullas en la superficie luminal, separación de las células tubulares de la membrana basal subyacente y presencia de cilindros granulares.

RESUMEN

LESIÓN TUBULAR AGUDA

- La LTA es la causa más frecuente de lesión renal aguda; entre sus manifestaciones clínicas se encuentran alteraciones electrolíticas, acidosis, uremia y signos de sobrecarga de volumen, con frecuencia asociados a oliguria.
- La LTA es el resultado de lesión isquémica o tóxica de los túbulos renales, asociada a vasoconstricción intrarrenal, que da lugar a una FG reducida, así como a un aporte disminuido de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales tubulares.
- Morfológicamente, la LTA se caracteriza por lesión o necrosis de segmentos de los túbulos (típicamente los proximales), cilindros proteináceos en los túbulos distales y edema intersticial.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LOS VASOS SANGUÍNEOS

Casi todas las enfermedades renales afectan a los vasos renales de forma secundaria. Las enfermedades vasculares sistémicas, como las distintas formas de vasculitis, también afectan a los vasos renales y suelen tener efectos importantes a nivel clínico sobre la función renal (v. capítulo 10). Por otro lado, el riñón está asociado de forma estrecha a la patogenia de la hipertensión esencial y secundaria. En esta sección se analizan las lesiones renales asociadas a la hipertensión.

Nefroesclerosis

Nefroesclerosis **alude a la esclerosis de las arterias renales pequeñas y las arteriolas que se asocia de forma estrecha a la hipertensión.** Las alteraciones morfológicas características de las arteriolas pequeñas se denominan *arterioloesclerosis hialina,* mientras que las arterias muestran un engrosamiento fibroso de la media y la íntima con frecuente estenosis de la luz. Los cambios vasculares producen isquemia, que se traduce en combinaciones variables de fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis global focal. Existe cierto grado de nefroesclerosis, aunque leve, en muchas personas mayores de 60 años. La frecuencia y gravedad de estas lesiones aumenta a cualquier edad con la presencia de hipertensión o diabetes. Es interesante observar que muchas nefropatías producen hipertensión, que a su vez se asocia a nefroesclerosis. Por eso, esta lesión renal suele aparecer superpuesta a otras nefropatías primarias.

Patogenia

Las lesiones arteriales asociadas a la hipertensión son consecuencia fundamentalmente de la disfunción endotelial y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

activación plaquetaria (v. capítulo 10). Dos procesos participan en las lesiones arteriales de la nefroesclerosis:

- Engrosamiento medial e intimal como respuesta a los cambios hemodinámicos, el envejecimiento, los defectos genéticos o cualquier combinación de estos factores.
- Hialinización de las paredes arteriolares causada por la extravasación de las proteínas plasmáticas a través de un endotelio lesionado o por aumento del depósito de matriz de la membrana basal.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los riñones están **simétricamente atróficos** y presentan una superficie con granularidad difusa y fina que recuerda la granulación del cuero. Microscópicamente, el cambio más importante es el engrosamiento hialino de las paredes de las arteriolas, conocido como **arterioesclerosis hialina.** Esto aparece como un engrosamiento homogéneo, hialino y rosado, a expensas de la luz del vaso, con pérdida del detalle celular subyacente (fig. 14.18). El estrechamiento de la luz da lugar a una marcada disminución del flujo sanguíneo en los vasos afectados y, por tanto, produce isquemia y atrofia renal. En casos avanzados de arterionefroesclerosis, los penachos glomerulares pueden esclerosarse globalmente. Aparece atrofia tubular difusa y fibrosis intersticial, pero los infiltrados inflamatorios son escasos o faltan por completo. Los vasos de mayor calibre (arterias interlobulares y arciformes) presentan un engrosamiento intimal con replicación de la lámina elástica interna y engrosamiento fibroso de la media **(hiperplasia fibroelástica).**

Características clínicas

Esta lesión renal por sí sola no suele producir lesiones lo bastante graves como para ocasionar insuficiencia renal, salvo en pacientes de algunos grupos susceptibles, por posibles motivos genéticos, como los afroamericanos, en los que puede conducir a la uremia y la muerte. Sin embargo, todos los pacientes suelen mostrar algún deterioro funcional, como pérdida en la capacidad de concentración o una FG variablemente disminuida. Un hallazgo frecuente es un grado leve de proteinuria.

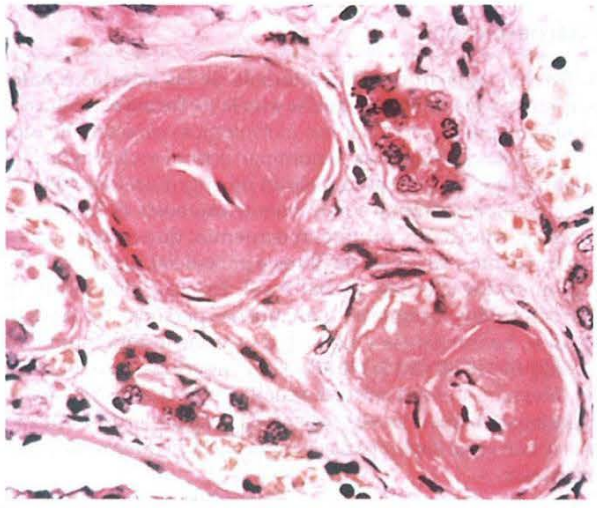


Figura 14.18 Nefroesclerosis benigna. Imagen de gran aumento de dos arteriolas con depósito hialino, engrosamiento marcado de las paredes y luz estrechada. *(Por cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)*

Hipertensión maligna

La *hipertensión maligna,* definida como presión arterial normalmente superior a 200/120 mmHg, es bastante menos frecuente en EE. UU. que la hipertensión esencial y la presentan solo cerca del 5% de las personas hipertensas. Puede surgir *de novo* (es decir, sin hipertensión preexistente) o aparecer súbitamente en un sujeto con hipertensión leve. Ocurre más a menudo en países en vías de desarrollo. Puede debutar como una lesión aguda renal grave e insuficiencia renal. Los cambios renales se limitan a los vasos y pueden incluir una microangiopatía trombótica.

Patogenia

Los cambios renales se relacionan con la hipertensión y las reacciones frente a ella.

- Las lesiones asociadas a la hipertensión crónica producen un aumento de la permeabilidad de los vasos al fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, lesión endotelial y depósito de plaquetas, lo que conduce a la aparición de *necrosis fibrinoide* de las arteriolas y arterias pequeñas y trombosis intravascular.
- Los factores mitógenos de las plaquetas (p. ej., factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y el plasma producen hiperplasia de la íntima vascular, con la consiguiente *arterioesclerosis hiperplásica.* Dado el estrechamiento luminal, los riñones pueden sufrir una isquemia notable, que aumenta todavía más la presión arterial a través del sistema renina-angiotensina.

MORFOLOGÍA

El riñón puede ser de tamaño normal o estar retraído, en función de la duración y de la gravedad de la enfermedad hipertensiva. Pueden aparecer **hemorragias petequiales punteadas** sobre la superficie cortical debido a la rotura de arteriolas o de los capilares glomerulares, lo que da al riñón una **apariencia peculiar de picadura por pulgas.**

Los cambios microscópicos reflejan los acontecimientos patógenos descritos anteriormente. El daño en los vasos pequeños se manifiesta como **necrosis fibrinoide** de las arteriolas (fig. 14.19A). Las paredes de los vasos muestran una apariencia homogénea, granular y eosinófila que enmascara el detalle subyacente. En las arterias interlobulares y en las grandes arteriolas, la proliferación de las células de la íntima produce una apariencia en *capas de cebolla* (fig. 14.19B). Este nombre se deriva de la disposición concéntrica de las células cuyo origen se cree que está en el músculo liso de la íntima, aunque este aspecto no se ha establecido del todo. Esta lesión, denominada **arterioloesclerosis hiperplásica,** produce un marcado estrechamiento de arteriolas y pequeñas arterias, hasta el punto de provocar su total obliteración. En la necrosis también pueden estar implicados los glomérulos, con microtrombos dentro de ellos, y las arteriolas necróticas. Se ven lesiones similares en personas con microangiopatías trombóticas agudas (descritas más adelante) y en pacientes con esclerodermia en las crisis renales.

Características clínicas

El síndrome completamente desarrollado de la hipertensión maligna se caracteriza por papiledema, encefalopatía, anomalías cardiovasculares e insuficiencia renal. Más a menudo, los síntomas precoces se relacionan con *presión intracraneal aumentada* y entre ellos destacan cefalea, náuseas, vómitos y dificultades visuales, especialmente escotomas, o moscas volantes. Al comienzo de

booksmedicos.org

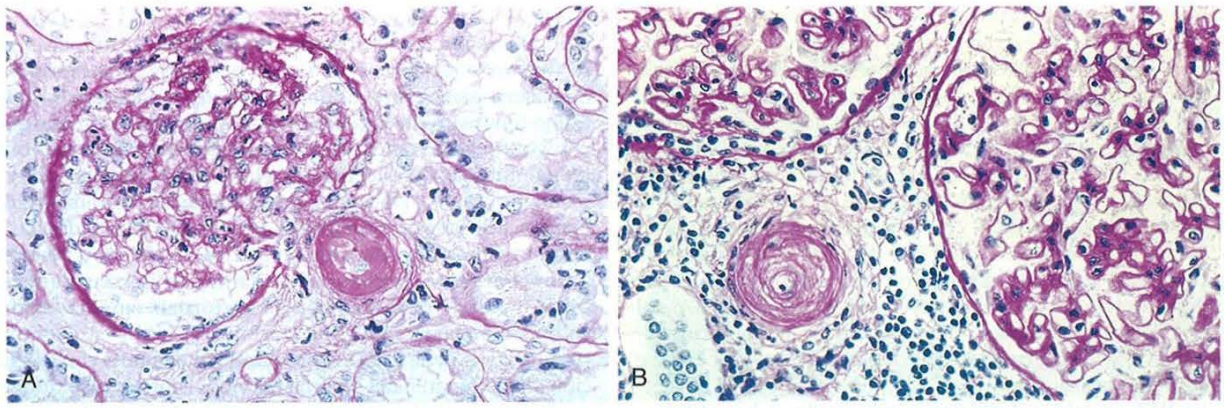


Figura 14.19 Hipertensión maligna. (A) Necrosis fibrinoide de la arteriola aferente (tinción con ácido peryódico de Schiff). (B) Arterioesclerosis hiperplásica (lesión en capas de cebolla). *(Por cortesía del Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

una situación de presión sanguínea que aumenta rápidamente, existe una marcada proteinuria y hematuria microscópica o, a veces, macroscópica, pero no hay alteración significativa de la función renal. Sin embargo, pronto se desarrolla *lesión renal aguda*. El síndrome constituye una verdadera urgencia médica que requiere iniciar cuanto antes un tratamiento antihipertensivo rápido y agresivo antes de que se desarrollen lesiones renales irreversibles. Aproximadamente el 50% de los pacientes sobreviven al menos 5 años, el 90% de las muertes están producidas por uremia, y el 10% restante, por hemorragia cerebral o insuficiencia cardíaca.

Microangiopatías trombóticas

Como se comenta en el capítulo 10, el término *microangiopatía trombótica (MAT)* alude a lesiones que aparecen en distintos síndromes clínicos y caracterizadas por una trombosis microvascular asociada a *anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia* y, en algunas circunstancias, *insuficiencia renal*. Las formas de MAT primarias incluyen algunas como etiología conocida, mientras que las secundarias aparecen sobre la base de otra enfermedad o trastorno sin una etiología bien definida. Las variantes primarias frecuentes de MAT incluyen el *síndrome hemolítico urémico (SHU) mediado por la toxina Shiga; el SHU atípico,* que también se denomina MAT mediado por complemento porque la activación excesiva del mismo es un importante mecanismo patógeno; la *púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)* y algunas de las *MAT de mecanismo farmacológico*. Las MAT ligadas a la hipertensión maligna y la esclerodermia son ejemplos de formas secundarias.

Patogenia

Los principales factores patógenos en las microangiopatías trombóticas son la lesión de las células endoteliales y la activación y agregación de las plaquetas. Pueden deberse a diversas agresiones, incluidas toxinas externas, fármacos, autoanticuerpos y mutaciones hereditarias, que producen una trombosis excesiva de los vasos pequeños en los capilares y arteriolas de diversos órganos. El compromiso vascular produce lesiones isquémicas y disfunción de órganos. Las manifestaciones analíticas clásicas de la microangiopatía trombótica incluyen la trombocitopenia causada por un consumo excesivo de plaquetas y la anemia hemolítica microangiopática por lesiones mecánicas (cizallamiento) de los eritrocitos cuando atraviesan los canales vasculares estrechados por trombos. En las formas primarias de las microangiopatías trombóticas, la etiología está bien definida (tabla 14.4), mientras que las formas secundarias se asocian a diversos trastornos o enfermedades de base, como la hipertensión maligna, la esclerodermia, el embarazo, la quimioterapia, los anticuerpos antifosfolipídicos y el rechazo del trasplante con una etiología y patogenia peor comprendidas. Solo tres variantes principales de la microangiopatía trombótica primaria son lo bastante frecuentes para merecer un comentario.

- *SHU mediado por la toxina Shiga*. Hasta un 75% de los casos se producen después de una infección intestinal por *E. coli* productora de toxina Shiga, como sucede tras la ingesta de carne picada contaminada (p. ej., en hamburguesas) e infecciones por *Shigella dysenteriae* de tipo I. La patogenia se relaciona con los efectos de la toxina Shiga. La base de la formación de trombos en los vasos pequeños, sobre todo renales, es compleja, aunque la mayor parte de los estudios sugieren un papel central de la lesión endotelial. Las células endoteliales de los glomérulos renales son vulnerables porque expresan el receptor de membrana para la toxina Shiga. En dosis bajas, la toxina activa las células endoteliales y permite la adhesión de los leucocitos, el aumento de la producción de endotelina y la menor producción de óxido nítrico (factores ambos que favorecen la vasoconstricción), además de otros cambios que fomentan la adhesión y la activación de las plaquetas. En dosis altas, la toxina provoca la muerte de la célula endotelial. Todas estas alteraciones contribuyen a la formación de trombos,

Tabla 14.4 Clasificación etiológica de las principales formas de microangiopatía trombótica primaria

	Forma(s)	Etiología
SHU mediado por toxina Shiga	Adquirida	*E. coli* o *Shigella dysenteriae* serotipo I productoras de toxina Shiga
SHU atípico (MAT mediada por complemento)	Hereditaria	Desregulación del complemento por alteraciones genéticas (relativamente frecuentes)
	Adquirida	Desregulación adquirida del complemento por autoanticuerpos (infrecuente)
PTT	Hereditaria	Deficiencia genética de ADAMTS13 (infrecuente)
	Adquirida	Deficiencia de ADAMTS13 por autoanticuerpos (relativamente frecuente)

ADAMTS13, proteasa separadora del factor de von Willebrand; *MAT*, microangiopatía trombótica; *PTT*, púrpura trombocitopénica trombótica; *SHU*, síndrome hemolítico urémico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que son más llamativos en los capilares glomerulares, las arteriolas aferentes y las arterias interlobulillares.

- El *SHU atípico* se produce por alteraciones adquiridas o hereditarias en los factores que amortiguan la activación del complemento por la vía alternativa. Su ausencia determina una activación excesiva del complemento, con las consiguientes lesiones y trombosis microvasculares. El complejo de ataque de la membrana C5-9 parece tener un papel clave, dado que un anticuerpo terapéutico que lo inhibe interrumpe el consumo de plaquetas y mejora la función renal. Es interesante que las alteraciones de esta vía alternativa de activación del complemento también pueden producir la glomerulonefritis C3 y la enfermedad por depósitos densos, como se comentó anteriormente.
- La *PTT* se debe a deficiencias adquiridas o hereditarias de ADAMTS13 (una desintegrina y metaloproteasa con motivos parecidos a trombospondina), una proteasa plasmática que degrada los multímeros del factor de von Willebrand (vWF) en fragmentos más pequeños. Los defectos adquiridos de ADAMTS13 se deben a autoanticuerpos inhibidores dirigidos contra ella, mientras que las deficiencias hereditarias son consecuencia de mutaciones en el gen de ADAMTS13. Las deficiencias de esta sustancia causan la formación de multímeros de vWF anormalmente grandes que activan las plaquetas de forma espontánea, con la consiguiente agregación plaquetaria y trombosis de múltiples órganos, incluido el riñón.

MORFOLOGÍA

Las lesiones morfológicas son muy parecidas en todos los tipos de MAT independientemente de la causa. Se observan trombos en los capilares glomerulares y también en las arteriolas y en ocasiones en casos graves también en las arterias de mayor calibre. Entre los cambios glomerulares que se pueden encontrar por la lesión endotelial destacan el ensanchamiento del espacio subendotelial, la duplicación o separación de la MBG y la lisis de las células mesangiales. En casos graves, puede encontrarse una necrosis cortical. Si persiste la MAT, puede producirse la cicatrización del glomérulo. Salvo por la presencia de cantidades variables de fibrinógeno en los glomérulos y las arteriolas, la inmunofluorescencia de estos casos es típicamente negativa.

Características clínicas

La evolución clínica varía en función de la etiología y la gravedad de los cambios morfológicos. Los cambios vasculares más graves se asocian a un pronóstico menos favorable.

El SHU asociado a la toxina Shiga se caracteriza por la aparición súbita, en general después de un episodio prodrómico seudogripal o digestivo, de manifestaciones hemorrágicas (sobre todo hematemesis o melenas), oliguria grave, hematuria, anemia hemolítica microangiopática y (en algunos pacientes) llamativas alteraciones neurológicas. *Esta enfermedad es una de las principales causas de daño renal agudo en niños.* Si el daño renal agudo se trata de forma adecuada con diálisis, la mayor parte de los pacientes se recuperarán en pocas semanas. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo (15-25 años) no siempre es bueno y un 25% de los niños afectados acaban desarrollando una insuficiencia renal.

La aparición de SHU atípico suele ser súbita, sin pródromos diarreicos. El pronóstico es significativamente peor que en el SHU mediado por la toxina Shiga. La relación de mortalidad por caso es del 20% y solo un 60-70% de los pacientes recuperan la función renal. Puede realizarse un intercambio de plasma para recuperar de forma temporal los factores que faltan (en los casos hereditarios) o eliminar los anticuerpos patógenos. Dado que la mayor parte de los factores del complemento los elabora el hígado, el trasplante hepático puede resultar curativo. De forma más reciente, se ha demostrado que los anticuerpos inhibidores del complejo de ataque de la membrana reducen de forma eficaz la trombosis y mejoran la función renal, por lo que actualmente se consideran el tratamiento de primera línea de las formas «mediadas por complemento» del SHU.

La aparición de la PTT típica también es súbita con afectación predominante del sistema nervioso central, y los riñones se afectan con menos frecuencia que en los SHU mediados por la toxina Shiga y atípico. Sin tratamiento, la PTT tiene una evolución típicamente mortal de forma rápida y la supervivencia aproximada es del 10%. La introducción del tratamiento de intercambio de plasma para reponer ADAMTS13 ha mejorado el pronóstico de forma espectacular. En los pacientes que sobreviven, son infrecuentes las alteraciones renales residuales.

RESUMEN

ENFERMEDADES VASCULARES RENALES

- *Arterionefroesclerosis.* Lesión renal progresiva crónica asociada a hipertensión. Entre las características destacan arterioloesclerosis hialina y estenosis de las luces vasculares, con la consiguiente atrofia cortical.
- *Hipertensión maligna.* Lesión aguda renal en relación con un marcado aumento de la presión arterial. Las arterias y las arteriolas presentan una necrosis fibrinoide con hiperplasia de las células musculares lisas; aparecen hemorragias petequiales en la superficie cortical.
- *Microangiopatías trombóticas.* Trastornos caracterizados por trombos de fibrina en los glomérulos y en los vasos pequeños que ocasionan una lesión renal aguda. El SHU típico se suele deber a una lesión endotelial por la toxina de *E. coli*; habitualmente, la PTT es secundaria a anomalías del vWF, que permiten que se produzca una trombosis excesiva con consumo de plaquetas. La causa más frecuente del SHU atípico es la lesión endotelial mediada por el complemento debida a la desregulación del mismo.

NEFROPATÍA CRÓNICA

El término nefropatía crónica es amplio y describe la vía final común de la pérdida progresiva de nefronas como consecuencia de cualquier tipo de enfermedad renal. Las alteraciones de la función de las nefronas intactas residuales acaban siendo mal adaptativas y producen mayor cicatrización. Esto acaba conduciendo a un estadio de riñón terminal con glomérulos, túbulos, intersticio y vasos esclerosados, independientemente de cuál fuera el lugar anatómico de la lesión original. Salvo que se trate con diálisis o trasplante, el paciente morirá por uremia, alteraciones electrolíticas u otras complicaciones de la nefropatía terminal.

Patogenia

Conforme la lesión renal progresiva va destruyendo cada vez más nefronas, se ponen en marcha mecanismos

booksmedicos.org

adaptativos para tratar de mantener la función renal. Dentro de estos, la hiperfiltración glomerular trata de compensar la reducción de la FG secundaria a la pérdida de nefronas. El aumento de la excreción de solutos por nefrona mediante un aumento de las concentraciones plasmáticas (creatinina), reducción de la reabsorción tubular (sodio, fosfato y calcio) o aumento de la secreción tubular (potasio e hidrógeno) ayuda a mantener la homeostasis hasta etapas tardías de la nefropatía crónica. La velocidad de deterioro funcional depende de la enfermedad original; sin embargo, la función renal se suele deteriorar progresivamente aunque se consiga controlar el daño original. La hipertensión no controlada produce un deterioro de la función renal más rápido, independientemente de la etiología.

MORFOLOGÍA

Clásicamente, los riñones muestran una **contracción simétrica** y las superficies son de color pardo-rojizo y **difusamente granulares** cuando el trastorno de base afecta a los glomérulos o a los vasos sanguíneos. Los riñones con lesiones por pielonefritis crónica muestran una afectación irregular típica y tienen cicatrices profundas. Microscópicamente, todos los casos se caracterizan por una cicatrización evolucionada de los glomérulos, en ocasiones hasta su esclerosis completa (fig. 14.20). Esta **obliteración glomerular** es el resultado final de muchos trastornos y, en este tipo de riñones, es imposible determinar cuál fue el origen de la lesión inicial. Asimismo, se identifica una marcada **fibrosis intersticial** asociada a atrofia y a pérdida de muchos túbulos en la corteza, con disminución y pérdida de partes de la red capilar peritubular. A menudo, las arterias de calibre mediano o pequeño muestran paredes gruesas y luces estrechas, en relación con una hipertensión. Se identifican infiltraciones de linfocitos (y, con menos frecuencia, células plasmáticas) en el tejido fibroso intersticial. Conforme las lesiones de todas las estructuras progresan, puede acabar siendo difícil determinar si la lesión primaria era tubular, intersticial, vascular o glomerular. Estas lesiones asociadas a un daño tan importante se denominan **riñones terminales.**

Características clínicas

La nefropatía crónica puede aparecer de forma insidiosa y se diagnostica en fases tardías de la evolución, porque a menudo es asintomática. Con frecuencia, la nefropatía se descubre al identificar proteinuria, hipertensión o azoemia en un examen médico de rutina. Los hallazgos específicos de la enfermedad pueden preceder al desarrollo de la nefropatía crónica. En los pacientes con una glomerulopatía responsable de síndrome nefrótico, el problema de la pérdida de proteínas se reduce de forma progresiva conforme los glomérulos se esclerosan y se pierden nefronas, de forma que el síndrome nefrótico es menos grave al avanzar la enfermedad. Sin embargo, en casi todos los casos persiste cierto grado de proteinuria. La hipertensión es muy frecuente. Aunque, en general, se identifica una hematuria microscópica, en estas fases tardías es raro que exista hematuria macroscópica.

Sin tratamiento, el pronóstico de la nefropatía crónica es malo: se suele producir una progresión inexorable hacia la uremia y la muerte. La velocidad de esta progresión es muy variable.

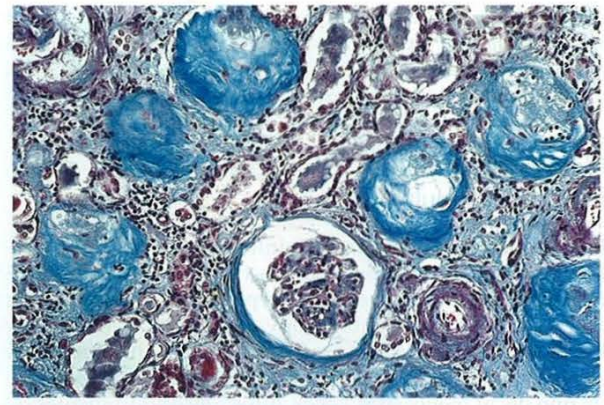


Figura 14.20 Glomerulonefritis crónica. Tinción con tricrómico de Masson que muestra la sustitución completa de casi todos los glomérulos por colágeno, que se tiñe de azul. *(Por cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)*

ENFERMEDADES QUÍSTICAS DEL RIÑÓN

Las enfermedades quísticas del riñón son un grupo heterogéneo que comprende trastornos hereditarios, del desarrollo y adquiridos. A menudo plantean un problema diagnóstico para el clínico, el radiólogo y el patólogo y pueden confundirse con tumores malignos. Algunas formas, como la enfermedad poliquística del adulto, son causas importantes de insuficiencia renal crónica.

Un tema emergente en la fisiopatología de las enfermedades quísticas hereditarias es que el defecto subyacente se localiza en el complejo cilios-centrosoma de las células epiteliales de los túbulos. Tales defectos pueden interferir en la absorción de líquidos o en la maduración celular, lo que da lugar a la formación de quistes. A continuación, describimos, brevemente, los quistes simples, la forma más frecuente, y, con más detalle, la nefropatía poliquística. La displasia renal, que es la forma más frecuente de enfermedad quística renal en niños, se comenta en la sección de malformaciones congénitas y del desarrollo de este mismo capítulo.

Quistes simples

Estas lesiones, generalmente inocuas, aparecen como espacios quísticos múltiples o únicos que varían ampliamente de diámetro. Habitualmente, este es de 1-5 cm, y los quistes son traslúcidos, están revestidos por una membrana gris, brillante y lisa, y llenos de un líquido claro. Microscópicamente, estas membranas están compuestas de una única capa de epitelio cúbico o aplanado, que, en muchos casos, puede estar completamente atrófico. Los quistes suelen localizarse en la corteza y rara vez llegan a los 10 cm de diámetro.

Los quistes simples son un hallazgo post mórtem habitual y carecen de gravedad clínica. La principal importancia de los quistes radica en su diferenciación respecto a los tumores renales cuando se descubren, ya sea fortuitamente o durante la evaluación de la hemorragia y del dolor. Los estudios radiográficos muestran que, en contraste con los tumores renales, los quistes renales tienen contornos lisos, casi siempre son avasculares y producen señales de líquido más que de tejido sólido en la ecografía.

La *nefropatía quística adquirida* afecta a pacientes con una nefropatía terminal que se han sometido a diálisis durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muchos años. Pueden presentar múltiples quistes en la corteza y la médula, que pueden sangrar y producir hematuria. El riesgo de neoplasias renales, sobre todo quísticas, es 100 veces mayor en estos pacientes que en la población general.

Nefropatía poliquística autosómica dominante (adulto)

La nefropatía poliquística del adulto se caracteriza por múltiples quistes expansivos en ambos riñones y que, finalmente, destruyen el parénquima interpuesto. Aparece en cerca de 1 de cada 500-1.000 habitantes y es responsable del 10% de los casos de insuficiencia renal crónica. Esta enfermedad es genéticamente heterogénea. Puede estar causada por herencia de uno de, al menos, dos genes autosómicos dominantes de penetrancia muy alta.

Patogenia

En el 85-90% de las familias el gen defectuoso, *PKD1*, está en el brazo corto del cromosoma 16. Este gen codifica una proteína grande (460 kDa) y compleja, asociada a la membrana celular, denominada *policistina 1*, que, fundamentalmente, es extracelular. La proteína policistina 1 tiene un gran dominio extracelular y múltiples regiones transmembrana. Los dominios extracelulares tienen regiones que pueden ligarse a la matriz extracelular. La policistina 1 se localiza en el cilio primario de las células tubulares (igual que las nefrocistinas vinculadas con la enfermedad quística medular, que se comenta más adelante), lo que ha llevado a considerar que las enfermedades quísticas renales son una variante de *ciliopatía*. Los cilios son orgánulos filiformes que se proyectan hacia la luz a partir de la superficie apical de las células tubulares, donde se comportan como mecanosensores del flujo de líquido. Las evidencias actuales indican que las mutaciones de la policistina provocan defectos en la percepción mecánica (fig. 14.21). Esto, a su vez, modifica una serie de acontecimientos de transmisión de señales distales en los que participa el flujo de calcio, y que determinan alteraciones de la regulación de la polaridad y de la proliferación celular y de las adherencias intercelulares, así como entre las células y la matriz. Se piensa que el aumento del calcio intracelular estimula la proliferación y secreción de las células epiteliales tubulares, lo que condiciona la formación de los quistes, que aumentan de tamaño progresivamente con el tiempo. Los mediadores del líquido del quiste elaborados por las células epiteliales pueden aumentar todavía más la secreción de líquido e inducir inflamación. Además, las señales inducidas por el calcio alteran la interacción entre las células epiteliales y la matriz extracelular, lo que parece contribuir también a la formación de los quistes y la fibrosis intersticial características de las nefropatías poliquísticas progresivas. Es interesante destacar que, aunque las mutaciones en la línea germinal del gen *PKD1* aparecen en todas las células tubulares renales de las personas afectadas, los quistes solo se desarrollan en algunos túbulos. Posiblemente esto se deba a la pérdida de ambos alelos de *PKD1*. Por tanto, y al igual que sucede con los genes supresores de tumores, se necesita un segundo «golpe somático» para que se desarrolle el quiste.

El gen *PKD2*, implicado en el 10-15% de los casos, se localiza en el cromosoma 4 y codifica la *policistina* 2, una proteína más pequeña, de 110 kDa. Se cree que esta actúa como un canal de membrana permeable al calcio y se localiza también en los cilios. Aunque son distintas estructuralmente, se cree que las policistinas 1 y 2 actúan en conjunto mediante la formación de heterodímeros. Por tanto, la mutación de cualquiera de los dos genes provoca un fenotipo básicamente idéntico, aunque los pacientes con mutaciones de *PKD2* progresan más lentamente en comparación con los portadores de las mutaciones de *PKD1*.

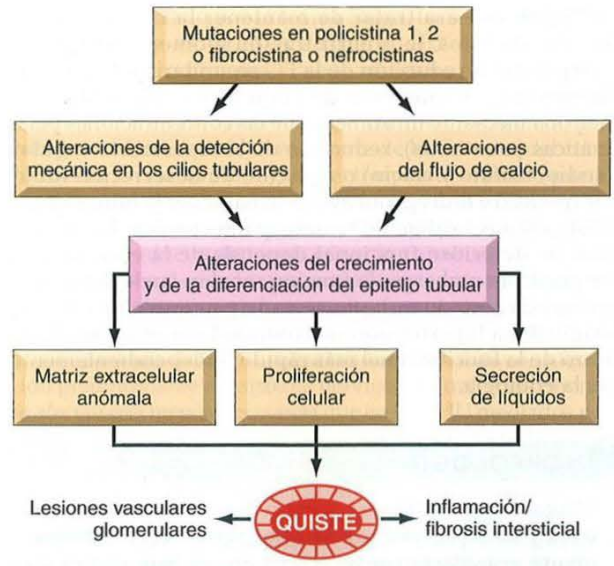


Figura 14.21 Posibles mecanismos de formación de quistes en las poliquistosis renales (v. texto).

MORFOLOGÍA

En la nefropatía poliquística autosómica dominante del adulto, los riñones pueden alcanzar un tamaño enorme, y se han registrado riñones de hasta 4 kg de peso. Estos riñones tan grandes son fácilmente palpables en el abdomen como masas que se extienden en la pelvis. En el estudio macroscópico, el riñón parece estar compuesto solo de quistes de hasta 3-4 cm de diámetro, sin parénquima interpuesto. Los quistes están llenos de un líquido que puede ser claro, turbio o hemorrágico (fig. 14.22).

Los quistes pueden surgir en cualquier punto de la nefrona, desde los túbulos hasta los conductos colectores y, por tanto, tienen un revestimiento variable, con frecuencia atrófico. Ocasionalmente, las cápsulas de Bowman están implicadas en la formación del quiste y, en estos casos, los penachos glomerulares pueden verse dentro del espacio quístico. La presión que ejerce el quiste en expansión implica la atrofia isquémica del otro riñón. Cierto parénquima normal se puede dispersar entre los quistes. Es habitual observar hipertensión o infección añadidas. Un tercio de los pacientes también presentan quistes hepáticos asintomáticos.

Características clínicas

La nefropatía poliquística del adulto *no suele producir síntomas hasta la cuarta década de la vida*, para cuando los riñones ya son bastante grandes. El síntoma de presentación más frecuente es un *dolor en el costado* y una sensación de pesadez o tirantez. La distensión aguda de un quiste, ya sea por hemorragia intraquística o por obstrucción, puede producir un dolor insoportable. A veces, el primer signo puede surgir por la palpación de una masa abdominal. Habitualmente, hay *hematuria macroscópica intermitente*. Las complicaciones más importantes, dado su efecto deletéreo sobre una función renal que ya está comprometida, son la *hipertensión e infección urinaria*. En el 75% de las personas con esta afección aparece hipertensión de gravedad variable. En el 10-30% de los pacientes hay

booksmedicos.org

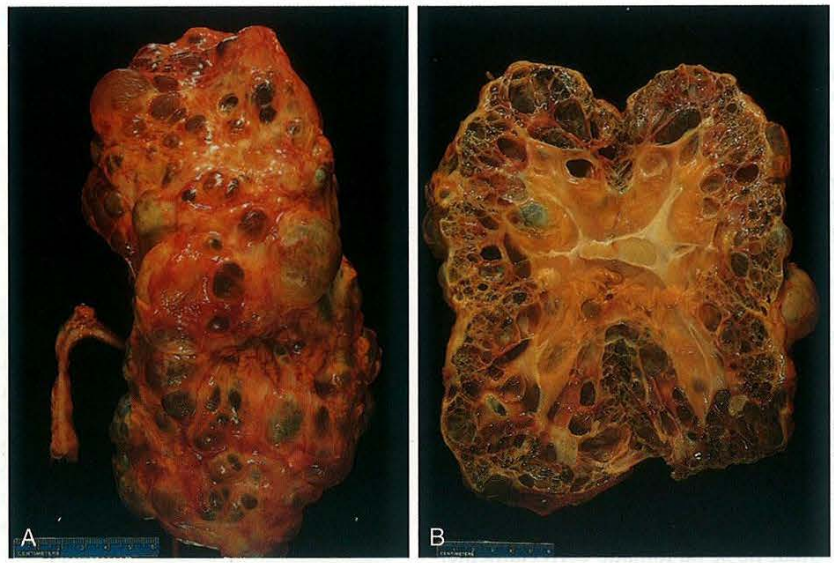


Figura 14.22 Riñón poliquístico autosómico dominante del adulto visto por su superficie externa (A) y diseccionado (B). El riñón está marcadamente agrandado (se muestra la regla en centímetros) con numerosos quistes dilatados.

aneurismas saculares del polígono de Willis (v. capítulo 23), y estos individuos tienen una incidencia alta de hemorragia subaracnoidea.

Aunque, a largo plazo, la enfermedad es mortal, la perspectiva es, generalmente, más favorable que en el caso de la mayoría de las nefropatías crónicas. Esta afección progresa muy lentamente. La insuficiencia renal terminal se produce aproximadamente a los 50 años, pero el curso es ampliamente variable y se han comunicado índices de supervivencia casi normales. Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal son tratados mediante trasplante renal. Habitualmente, la muerte es el resultado de la uremia o de complicaciones de la hipertensión.

Nefropatía poliquística autosómica recesiva (infantil)

La forma infantil de la poliquistosis renal es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente y distinto, desde un punto de vista genético, de la enfermedad adulta. Se produce aproximadamente en 1 de cada 20.000 nacidos vivos. Se han definido variantes perinatales, neonatales, del lactante y juveniles, según la edad del paciente en el momento de presentación y de la presencia de lesiones hepáticas asociadas. Todos estos tipos se deben a mutaciones en el gen *PKHD1*, que codifica una proteína que se comporta como un posible receptor de membrana, llamado *fibrocistina*. La fibrocistina se localiza en los cilios de las células epiteliales tubulares, aunque se sigue ignorando su función.

MORFOLOGÍA

En la nefropatía poliquística autosómica recesiva, **numerosos quistes pequeños** en la corteza y en la médula dan al riñón un aspecto de esponja. Canales dilatados, alargados y en ángulo recto respecto a la superficie cortical reemplazan completamente la médula y la corteza. Los quistes tienen un revestimiento uniforme de células cúbicas, que refleja su origen a partir de los túbulos colectores. La enfermedad es invariablemente bilateral. En casi todos los casos existen **quistes hepáticos,** múltiples y revestidos por epitelio, así como proliferación de los conductos biliares portales.

Características clínicas

Las formas más habituales son la perinatal y la neonatal; suelen observarse manifestaciones graves en el momento del nacimiento, y los lactantes pequeños pueden morir rápidamente por insuficiencia hepática o renal. Los pacientes que sobreviven a la lactancia desarrollan cirrosis hepática (fibrosis hepática congénita).

Enfermedades quísticas medulares

Se describen dos tipos fundamentales de enfermedades quísticas con afectación medular: el *riñón en esponja medular* es un trastorno relativamente frecuente y, en general, inocuo, que, en algunos casos, se puede asociar a nefrolitiasis y que no se va a analizar más detalladamente, y el *complejo enfermedad quística medular-nefronoptisis,* que casi siempre se asocia a disfunción renal.

El complejo enfermedad quística medular-nefronoptisis es una causa infradiagnosticada de nefropatía crónica que suele debutar durante la infancia. Se reconocen cuatro variantes en función del momento de aparición: la nefronoptisis del lactante, la juvenil, la del adolescente y la enfermedad quística medular desarrollada en fases posteriores de la vida adulta. La forma juvenil es la más frecuente. Aproximadamente el 15-20% de los niños con una nefronoptisis juvenil presentan manifestaciones extrarrenales, que suelen debutar como alteraciones retinianas, como retinitis pigmentaria e incluso, en la forma más grave, ceguera de aparición precoz. Otras alteraciones que se describen en algunos pacientes son apraxia oculomotora, retraso mental, malformaciones cerebelosas y fibrosis hepática. En conjunto, en la actualidad se considera que las distintas formas de nefronoptisis representan la causa genética más frecuente de nefropatía terminal en niños y adultos jóvenes.

Se han descrito al menos nueve locus genéticos (NHP1-NHP9) para las formas autosómicas recesivas del complejo de la nefronoptisis. La mayor parte de los genes codifican proteínas que forman parte de los cilios del epitelio, como sucede en otros tipos de nefropatías poliquísticas. Dos formas autosómicas provocan enfermedad en adultos, aunque estas son mucho menos frecuentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Entre las características patológicas de la enfermedad quística medular destacan los **riñones pequeños y retraídos.** Existen numerosos quistes pequeños revestidos por epitelio aplanado o cúbico, habitualmente en la unión corticomedular. Otros cambios anatomopatológicos son inespecíficos, pero lo más remarcable es que se observan una NTI crónica con atrofia tubular y el engrosamiento de la membrana basal tubular, así como una fibrosis intersticial progresiva.

Características clínicas

Habitualmente, las manifestaciones iniciales son poliuria y polidipsia, como consecuencia de la función tubular disminuida. Se siguen de la progresión a nefropatía terminal en un período de 5 a 10 años. La enfermedad es difícil de diagnosticar, ya que no hay marcadores serológicos y los quistes pueden ser demasiado pequeños para visualizarlos en la radiografía. Además de esta dificultad, si la muestra de la unión corticomedular no se ha tomado correctamente, los quistes pueden no ser aparentes en la biopsia renal. Unos antecedentes familiares positivos y una insuficiencia renal crónica inexplicada en un paciente joven deberían hacer sospechar la presencia de nefronoptisis.

RESUMEN

ENFERMEDADES QUÍSTICAS

- La *nefropatía poliquística del adulto* es una enfermedad hereditaria autosómica dominante producida por mutaciones en los genes que codifican la policistina 1 o 2. Representa aproximadamente un 10% de los casos de NT; los riñones pueden ser muy grandes y contener muchos quistes.
- La *nefropatía poliquística autosómica recesiva (niños)* está producida por mutaciones en el gen que codifica la fibrocistina; es menos común que la forma del adulto y se asocia fuertemente a anomalías hepáticas; los riñones contienen numerosos quistes pequeños.
- El *complejo enfermedad quística medular-nefronoptisis* se está reconociendo cada vez más como causa de insuficiencia renal crónica en niños y adultos jóvenes; tiene una herencia autosómica recesiva y se asocia a mutaciones en varios genes que codifican las proteínas de la célula epitelial denominadas *nefrocistinas*, que pueden estar implicadas en la función ciliar; los riñones están retraídos y contienen múltiples quistes pequeños.

OBSTRUCCIÓN AL FLUJO DE SALIDA URINARIO

Cálculos renales (urolitiasis)

La *urolitiasis* corresponde a la formación de cálculos en cualquier zona del sistema colector urinario, pero la localización más frecuente es el riñón. La urolitiasis sintomática es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. Se trata de un trastorno frecuente y se estima que a los 70 años el 11% de los hombres y el 5,6% de las mujeres de EE. UU. habrán presentado un cálculo renal sintomático. Desde hace mucho tiempo se reconoce una tendencia familiar a la formación de cálculos.

Tabla 14.5 Prevalencia de varios tipos de cálculos renales

Cálculo	Distribución (%)
Oxalato cálcico y/o fosfato cálcico Hipercalciuria idiopática (50%) Hipercalcemia e hipercalciuria (10%) Hiperoxaluria (5%) Entérica (4,5%) Primaria (0,5%) Hiperuricosuria (20%) Anomalía metabólica desconocida (15-20%)	80
Estruvita (Mg, NH_3, PO_4) Infección renal	10
Ácido úrico Asociado a hiperuricemia Asociado a hiperuricosuria Idiopático (50% de los cálculos de ácido úrico)	6-7
Cistina	1-2
Otros o desconocidos	±1-2

Patogenia

Se describen tres tipos fundamentales de cálculos renales.

- Aproximadamente el 80% están constituidos por oxalato cálcico o una mezcla de oxalato y fosfato cálcicos.
- Cerca del 10% están formados por fosfato amónico magnésico.
- Aproximadamente el 6-9% corresponden a cálculos de ácido úrico o cistina.

En todos los casos, existe una matriz orgánica de mucoproteína que representa aproximadamente el 2,5% del peso del cálculo.

La causa de formación de los cálculos resulta dudosa en muchos casos, sobre todo cuando están constituidos por calcio. Parece que influye la confluencia de una serie de trastornos predisponentes, como la concentración de solutos, los cambios del pH urinario y las infecciones bacterianas. *La causa más importante es el aumento de la concentración urinaria de los componentes del cálculo,* de forma que se supera la solubilidad en orina (sobresaturación). Como se muestra en la tabla 14.5, el 50% de los pacientes que desarrollan *cálculos de calcio* presentan hipercalciuria, que no se asocia a hipercalcemia. La mayor parte de los afectados de este grupo absorben un exceso de calcio desde el intestino (hipercalciuria por absorción) y lo excretan rápidamente por la orina, mientras que algunos tienen un defecto en la reabsorción renal de calcio (hipercalciuria de origen renal).

Las causas de otros tipos de cálculos renales se conocen mejor. Los *cálculos de fosfato amónico y magnésico (estruvita)* casi siempre se producen en personas con orina persistentemente alcalina debido a una IVU. En particular, las bacterias que escinden la urea, como *Proteus vulgaris* y los estafilococos, predisponen a la urolitiasis. Además, las bacterias pueden servir como partículas nucleares para la formación de cualquier clase de cálculo. En la avitaminosis A, las células descamadas del epitelio metaplásico del sistema colector actúan como núcleos.

La gota y las enfermedades que implican un recambio celular rápido, como ocurre en las leucemias, dan lugar a concentraciones elevadas de ácido úrico en la orina y posibilitan la formación de *cálculos de ácido úrico.* Aproximadamente la mitad de los individuos con cálculos de ácido úrico, sin embargo, no presentan hiperuricemia ni un aumento de uratos en la orina,

booksmedicos.org

sino una tendencia no explicada a excretar persistentemente orina ácida (pH < 5,5). Este pH bajo favorece la formación de cálculos de ácido úrico, en contraste con el pH alto, que favorece la formación de cálculos que contienen fosfato cálcico. Los *cálculos de cistina*, casi invariablemente, se asocian con un defecto genéticamente determinado en el transporte renal de ciertos aminoácidos, incluida la cistina. Como en el caso de los cálculos de ácido úrico, la formación de los de cistina es más probable cuando la orina es relativamente ácida.

MORFOLOGÍA

Los cálculos son unilaterales en aproximadamente el 80% de los pacientes. Las localizaciones habituales de formación son la pelvis y los cálices renales, así como la vejiga. Con frecuencia, se encuentran muchos cálculos en un riñón. Tienden a ser pequeños (diámetro medio: 2-3 mm) y pueden ser lisos o dentados. Ocasionalmente, la acumulación progresiva de sales da lugar al desarrollo de estructuras ramificadas, conocidas como cálculos en **astas de ciervo,** que crean un molde de la pelvis renal y del sistema de cálices. Estos cálculos masivos suelen estar compuestos por fosfato amónico y magnésico.

Características clínicas

Los cálculos pueden estar presentes sin producir síntomas o un daño renal significativo, especialmente los grandes cálculos alojados en la pelvis renal. Los pequeños pueden pasar al uréter, donde pueden alojarse y producir un típico dolor intenso conocido como *cólico renal o ureteral*, caracterizado por paroxismos de dolor en el costado que irradian hacia la ingle. Si ocurre esto, con frecuencia se observa *hematuria macroscópica*. La importancia clínica de los cálculos radica en su capacidad para obstruir el flujo de orina o producir suficiente traumatismo como para causar ulceración y hemorragia. En cualquier caso, *predisponen a presentar una infección bacteriana al que lo sufre*. En la mayoría de los casos, la radiografía permite realizar el diagnóstico fácilmente.

Hidronefrosis

La *hidronefrosis* es la dilatación de la pelvis y los cálices renales, con atrofia acompañante del parénquima, producida por la obstrucción al flujo de salida de la orina. La obstrucción puede ser súbita o insidiosa y aparecer en cualquier zona de las vías urinarias, de la uretra a la pelvis renal. Las causas más frecuentes son las siguientes:

- *Congénita* como atresia de la uretra, formaciones de válvulas en el uréter o en la uretra, compresión del uréter por una arteria renal aberrante, ptosis renal con torsión o retorcimiento del uréter.
- *Adquirida:*
  - *Cuerpos extraños*, como cálculos o papilas necróticas desprendidas.
  - *Lesiones proliferativas*, como hiperplasia prostática benigna, carcinoma de próstata, tumores de la vejiga (papiloma y carcinoma), enfermedad neoplásica contigua (linfoma retroperitoneal y carcinoma del cuello uterino o del útero).
  - *Lesiones inflamatorias*, como prostatitis, uretritis, ureteritis y fibrosis retroperitoneal.
  - *Neurógena*, como la parálisis de la vejiga tras una lesión medular.
  - *Embarazo normal*, en el que la hidronefrosis es leve y reversible.

La hidronefrosis bilateral solo se produce cuando la obstrucción se localiza más allá de los uréteres. Si el bloqueo está en los uréteres o por encima, la lesión es unilateral. A veces, la obstrucción es completa, de modo que no permite el paso de orina; habitualmente solo es parcial.

Patogenia

Incluso con obstrucción completa, la FG persiste durante algún tiempo, y el filtrado subsiguiente difunde hacia atrás al intersticio renal y a los espacios perirrenales, de donde, finalmente, vuelve a los sistemas linfático y venoso. Dada la filtración continuada, los cálices y la pelvis afectada se dilatan, con frecuencia de forma marcada. La presión inusualmente alta generada así en la pelvis renal, así como transmitida hacia atrás a los conductos colectores, produce compresión de la vasculatura renal. El resultado es la aparición de insuficiencia arterial y estasis venosa, aunque esta última probablemente sea más importante. Los efectos más graves se observan en las papilas, porque dependen de los mayores aumentos de presión. De acuerdo con ello, las alteraciones funcionales iniciales son, en gran medida, tubulares, manifestadas inicialmente por alteración en la capacidad de concentración de la orina. Solo más tarde empieza a disminuir la FG. Los estudios experimentales indican que el daño irreversible serio ocurre en torno a las 3 semanas con la obstrucción completa y en 3 meses en caso de obstrucción incompleta. Además de cambios funcionales, la obstrucción también desencadena una reacción inflamatoria intersticial, que da lugar, finalmente, a fibrosis intersticial.

MORFOLOGÍA

La hidronefrosis bilateral (o hidronefrosis unilateral cuando el otro riñón ya está dañado o ausente) lleva a la insuficiencia renal y el comienzo de la uremia tiende a abortar el curso natural de la lesión. En la obstrucción subtotal o intermitente, el riñón puede estar masivamente agrandado (longitudes en el rango de 20 cm), y el órgano puede constar casi enteramente de sistemas pielocaliciales muy distendidos. El propio parénquima renal está comprimido y atrófico, con obliteración de las papilas y aplanamiento de las pirámides (fig. 14.23). Por otra parte, cuando la obstrucción es súbita y completa, la FG se compromete relativamente pronto y, en consecuencia, puede cesar la función renal, mientras que la dilatación todavía es comparativamente leve. En función del nivel de obstrucción, también pueden dilatarse uno o ambos uréteres **(hidrouréter).**

Microscópicamente, las lesiones iniciales muestran dilatación tubular, seguida de atrofia y sustitución fibrosa del epitelio tubular, respetando relativamente los glomérulos. Finalmente, en los casos graves, también los glomérulos se vuelven atróficos y desaparecen, lo que hace que todo el riñón se convierta en una cáscara delgada de tejido fibroso. Con la obstrucción súbita y completa, puede haber necrosis coagulativa de las papilas renales, de manera similar a los cambios de la necrosis capilar. En los casos no complicados, la reacción inflamatoria acompañante es mínima. Sin embargo, la complicación con pielonefritis es frecuente.

Características clínicas

La obstrucción *bilateral* completa produce anuria. Cuando la obstrucción está distal de la vejiga, los síntomas dominantes son los de distensión vesical. Paradójicamente, la obstrucción bilateral incompleta provoca poliuria más que oliguria, como resultado de los defectos en los mecanismos de concentración

booksmedicos.org

Figura 14.23 Hidronefrosis del riñón, con dilatación marcada de la pelvis y de los cálices, y adelgazamiento del parénquima renal.

tubular, lo que puede ocultar la verdadera naturaleza de la lesión. La hidronefrosis *unilateral* puede permanecer completamente silente durante largos períodos de tiempo, a menos que el otro riñón también sea disfuncional. A menudo se descubre un riñón agrandado en la exploración física habitual. A veces, la causa subyacente de la hidronefrosis, como los cálculos renales o un tumor obstructivo, que provocan síntomas que revelan la hidronefrosis. La eliminación de la obstrucción suele permitir una recuperación completa de la función en las primeras semanas; sin embargo, con el tiempo, los cambios se hacen irreversibles.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y DEL DESARROLLO

Las malformaciones congénitas y del desarrollo del riñón y la vía urinaria son la causa más frecuente de nefropatía terminal en pacientes menores de 21 años y son responsables de un 40-50% de los casos de insuficiencia renal pediátrica en el mundo. Las alteraciones pueden afectar al riñón (p. ej., displasia, agenesia o hipoplasia), el sistema colector (p. ej., duplicación, hidronefrosis y megauréter), la vejiga (p. ej., ureterocele y reflujo vesicoureteral) o la uretra (p. ej., válvulas uretrales posteriores). Pueden aparecer de forma aislada o ser parte de un síndrome con manifestaciones extrarrenales. La mayoría se deben a defectos del desarrollo esporádicos sin una causa conocida, mientras que otros se deben a mutaciones en la línea germinal de genes que influyen sobre el desarrollo del riñón y especialmente de la yema ureteral. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio según la naturaleza y gravedad de las alteraciones de base. Comentaremos exclusivamente unas pocas variantes con afectación renal.

- La *displasia multiquística* es la variante más frecuente de nefropatía quística durante la infancia. El término *displasia* en este contexto alude a una lesión del desarrollo más que a una preneoplásica. Dado que la displasia renal se suele asociar a obstrucción urinaria distal en la vía urinaria, el aumento de la presión hidrostática sobre el riñón en desarrollo parece influir en su aparición. Los riñones suelen tener alteraciones macroscópicas; los quistes pueden tener tamaños variables, desde microscópicos a medir varios centímetros. La característica histológica es la presencia de conductos y túbulos revestidos por células epiteliales y rodeados por manguitos de mesénquima celular.
- *Agenesia renal:* la agenesia bilateral es incompatible con la vida y suele encontrarse en mortinatos. Se suele asociar a otras malformaciones congénitas (p. ej., defectos de miembros, hipoplasia pulmonar). La agenesia unilateral es infrecuente y compatible con la vida normal cuando no se asocia a otras malformaciones.
- La *hipoplasia* puede ser bilateral y provocar insuficiencia renal en la infancia temprana, pero con más frecuencia es unilateral. Los riñones hipoplásicos no contienen cicatrices y presentan un menor número de lóbulos y pirámides renales, en general seis o menos.

NEOPLASIAS

En la vía urinaria, pueden aparecer muchos tipos de neoplasias benignas y malignas. En general, las neoplasias benignas, como los adenomas papilares corticales pequeños (< 0,5 cm de diámetro), que se encuentran en autopsia hasta en un 40% de los adultos, tienen poca importancia clínica. La neoplasia maligna renal más frecuente es el carcinoma de células renales, seguido en frecuencia por el nefroblastoma (tumor de Wilms) y las neoplasias primarias de los cálices y la pelvis. Otros tipos de cáncer renal son infrecuentes y no se van a comentar. Las neoplasias de la vía urinaria baja son dos veces más frecuentes que los carcinomas de células renales y se analizan en el capítulo 18.

Neoplasias renales

Oncocitoma

El oncocitoma, una neoplasia benigna que se origina en las células intercaladas de los conductos colectores, representa aproximadamente el 10% de las neoplasias renales. Estos tumores se asocian a cambios genéticos –pérdida de los cromosomas 1 e Y– que los distinguen de otras neoplasias renales. Los oncocitomas se caracterizan por la presencia de abundantes mitocondrias, lo que justifica su color pardo y el citoplasma eosinófilo finamente granular que se identifica en la microscopia. La presencia de una cicatriz estrellada central, otro rasgo de los oncocitomas, justifica un aspecto característico en los estudios de imagen.

Carcinoma de células renales

Estos tumores derivan del epitelio tubular renal y, por ello, se localizan, predominantemente, en la corteza. Los carcinomas renales representan el 80-85% de todas las neoplasias malignas primarias del riñón y el 2-3% de todos los cánceres en adultos. Esto se traduce en 65.000 casos aproximados por año en EE. UU.; el 40% de los pacientes mueren por la enfermedad. Los carcinomas de riñón son más frecuentes de la sexta a la séptima décadas de la vida, y los hombres están afectados aproximadamente dos veces más frecuentemente que las mujeres. El riesgo de desarrollar estas neoplasias es mayor en fumadores, hipertensos u obesos, así como en aquellos que han tenido exposición laboral al cadmio. El riesgo de desarrollar un cáncer de células renales aumenta 30 veces en individuos que presentan enfermedad poliquística adquirida como complicación de la diálisis crónica. Más adelante se describe la función de los factores genéticos en la causa de estos cánceres.

booksmedicos.org

En el pasado, los cánceres de células renales se clasificaban en función de la morfología y de los patrones de crecimiento. Sin embargo, recientes avances en el conocimiento de las bases genéticas de los carcinomas renales han llevado a una nueva clasificación que se basa en el origen molecular de estos tumores. Las tres formas más frecuentes, expuestas a continuación, son los carcinomas de células claras, los carcinomas papilares de células renales y los carcinomas renales cromófobos.

Carcinomas de células claras

Los carcinomas de células claras son el tipo más frecuente y representan el 65% de todos los cánceres renales. Histológicamente, están constituidos por células de citoplasma claro. Aunque la mayoría son esporádicos, también se pueden encontrar formas familiares o asociadas a enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL). El estudio de esta última entidad ha aportado información molecular sobre la causa de los carcinomas de células claras. La enfermedad de VHL se hereda como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por la predisposición al desarrollo de diversas neoplasias, pero, sobre todo, de hemangioblastomas en la retina y el cerebelo. Del 40 al 60% de los pacientes afectados desarrollan cientos de quistes renales bilaterales y carcinomas de células claras bilaterales y a menudo múltiples. Los pacientes con enfermedad de VHL heredan una mutación en la línea germinal del gen *VHL* en la banda cromosómica 3p25 y pierden el segundo alelo por una mutación somática. El gen *VHL* también está implicado en la mayor parte de los carcinomas de células claras esporádicos. Las alteraciones citogenéticas que determinan pérdida de un segmento del cromosoma 3p en el que se encuentra localizado el gen *VHL* son frecuentes en los cánceres de células renales esporádicos. El segundo alelo no delecionado se inactiva por una mutación somática o hipermetilación en un 60% de los casos esporádicos. Por tanto, la pérdida o inactivación de las dos copias del gen *VHL* parece ser una alteración molecular frecuente en las formas tanto esporádicas como familiares de carcinomas de células claras. La proteína VHL determina la degradación de los factores inducidos por la hipoxia (HIF) y, cuando falta VHL, los HIF se estabilizan. Estos son factores de transcripción que contribuyen a la carcinogenia porque estimulan la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un importante factor angiógeno, además de otra serie de genes que regulan el crecimiento de las células tumorales (v. capítulo 6). Una forma familiar poco frecuente de carcinoma de células claras no relacionado con la enfermedad de VHL también se asocia a alteraciones citogenéticas que afectan al brazo corto del cromosoma 3 (3p). Además, la reciente secuenciación en profundidad de los genomas de los carcinomas de células claras ha puesto de manifiesto que, con frecuencia, se encuentran mutaciones con pérdida de función de genes que codifican proteínas que regulan la metilación de las histonas, lo que sugiere que los cambios en el «epigenoma» tienen un papel central en la aparición de este subtipo de carcinoma renal.

Carcinomas papilares de células renales

Los carcinomas papilares de células renales representan el 10-15% de todos los cánceres renales y se definen, en parte, por su patrón de crecimiento papilar. Con frecuencia se trata de neoplasias bilaterales y multifocales, y aparecen en estadios precoces. Igual que sucede con los carcinomas de células claras, se describen formas familiares y esporádicas pero, a diferencia de lo que ocurre en los primeros, los carcinomas papilares no se asocian a alteraciones del cromosoma 3. El responsable de la mayor parte de casos hereditarios de carcinoma papilar de células renales es el protooncogén *MET*, localizado en el cromosoma 7q. El gen *MET* codifica el receptor de tirosina cinasa para el factor de crecimiento de hepatocitos. El aumento de dosis del gen *MET* secundario a las duplicaciones del cromosoma 7 parece inducir un crecimiento anómalo de los precursores de las células epiteliales del túbulo proximal en los carcinomas papilares. En los casos familiares, el análisis genético muestra mutaciones activadoras de *MET* en la línea germinal, además de un aumento de las dosis de genes en los cánceres. Las mutaciones activadoras del gen *MET* se describen también en un subgrupo de pacientes con variantes esporádicas de carcinoma papilar de células renales.

Carcinomas renales cromófobos

Son la forma menos habitual y representan el 5% de todos los carcinomas de células renales. Derivan de las células entremezcladas de los conductos colectores. Su nombre denota la observación de que las células tumorales se tiñen de color más oscuro (es decir, son menos claras) que las halladas en los carcinomas de células claras. Estas neoplasias son únicas porque tienen múltiples pérdidas de cromosomas completos, con una hipoploidía extrema. Dadas las pérdidas múltiples, no se ha determinado cuál es la «alteración crítica». En general, los cánceres renales cromófobos tienen un pronóstico favorable.

MORFOLOGÍA

Los **cánceres de células claras** (la forma más habitual) suelen ser solitarios y grandes cuando son sintomáticos (masas esféricas de 3-15 cm de diámetro), pero el uso creciente de técnicas radiográficas de alta resolución en la investigación de problemas no relacionados ha llevado a la detección de lesiones incluso más pequeñas. Surgen en cualquier zona de la corteza. Al corte los carcinomas de células renales claras son **amarillos, anaranjados o gris-blanquecinos, con áreas prominentes de reblandecimiento quístico o de hemorragia,** sean recientes o antiguos (fig. 14.24). Los bordes del tumor están bien definidos. Sin embargo, a veces se proyectan pequeñas prolongaciones en el parénquima circundante y pequeños nódulos satélites, lo que proporciona una evidencia clara de agresividad a estas lesiones. Cuando el tumor aumenta de tamaño, puede invadir las paredes del sistema colector, extendiéndose a través de los cálices y pelvis, hasta el uréter. Incluso más frecuentemente, **el tumor invade la vena renal** y crece como una columna sólida dentro de este vaso, y a veces se extiende de manera serpiginosa tan lejos como la vena cava inferior e incluso hasta el hemicardio derecho. En ocasiones, hay invasión directa en la grasa perirrenal y en la glándula suprarrenal.

En función de la cantidad de lípido y de glucógeno presente, **las células tumorales del carcinoma renal de células claras pueden aparecer casi vacuoladas o pueden ser sólidas.** Las células vacuoladas clásicas (cargadas de lípidos) o células claras se demarcan solamente por sus membranas celulares. Los núcleos suelen ser pequeños y redondos (fig. 14.25). En el otro extremo, hay células granulares que semejan el epitelio tubular, que tienen núcleos pequeños, redondos y regulares, incluidos dentro de un citoplasma rosado granular. Algunas neoplasias muestran grados marcados de anaplasia, con numerosas figuras mitóticas y núcleos muy grandes, hipercromáticos y pleomorfos. Entre los extremos de las células claras y las granulares pueden encontrarse todos sus grados intermedios. La disposición celular también varía ampliamente. Las células pueden formar túbulos abortivos o agruparse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

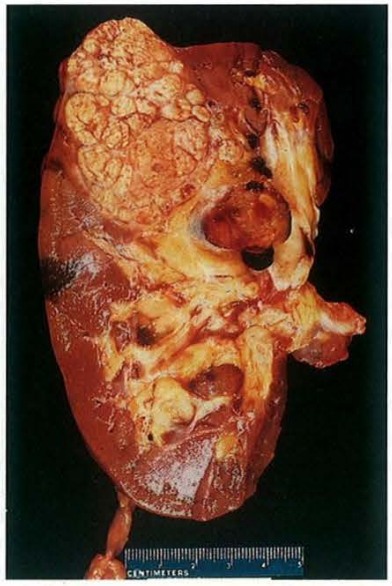


Figura 14.24 Carcinoma de células renales: corte típico de una neoplasia amarillenta y esférica en un polo del riñón. Obsérvese el tumor en la vena renal dilatada y trombosada.

en cordones o masas desorganizadas. Habitualmente, el estroma es escaso pero está muy vascularizado.

Los **carcinomas papilares de células renales** muestran diversos grados de formación de papilas con ejes fibrovasculares. Tienden a ser bilaterales y múltiples. También pueden mostrar evidencia macroscópica de necrosis, hemorragia y degeneración quística, pero son menos su color naranja-amarillento es menos brillante, debido a un contenido lipídico menor. Las células tienen un citoplasma claro o, más habitualmente, rosado. Macroscópicamente, el **carcinoma de células renales de tipo cromófobo** tiende a verse de color tostado-marrón. Habitualmente, las células tienen un citoplasma claro, lanoso y con características membranas celulares muy prominentes. El núcleo está rodeado por halos de citoplasma aclarado. En la microscopia electrónica, se ven muchas macrovesículas características.

Características clínicas

Los carcinomas de células renales tienen varias características clínicas peculiares que producen problemas diagnósticos especialmente difíciles y desafiantes. Los síntomas varían, pero *la manifestación más frecuente de presentación es la hematuria, que ocurre en más del 50% de los casos.* La hematuria macroscópica tiende a ser intermitente y temporal, superpuesta a una hematuria microscópica continuada. Con menos frecuencia, el tumor puede manifestarse, simplemente, en virtud de su tamaño, cuando se ha hecho lo suficientemente grande como para producir dolor en el costado y una *masa palpable.* Dado el uso generalizado de los estudios de imagen por trastornos no relacionados, se consiguen detectar incluso tumores pequeños. Entre los efectos extrarrenales se encuentran *fiebre* y *policitemia,* que pueden malinterpretarse por su carácter inespecífico durante algún tiempo antes de identificar su asociación con un tumor renal. El 5-10% de los pacientes afectados desarrollan policitemia, lo que se explica por la producción de eritropoyetina por las células cancerosas. En menos ocasiones, estos tumores producen otras sustancias similares a hormonas, que determinan hipercalcemia, hipertensión, síndrome de Cushing y feminización o masculinización. Estos síntomas, como se ha comentado en el capítulo 6, se llaman *síndromes paraneoplásicos.* En algunos pacientes, el tumor primario es silente y se descubre solo cuando las metástasis provocan síntomas. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son los pulmones y los huesos. Se debe recordar que los carcinomas de células renales pueden manifestarse de diversas formas, algunas bastante difíciles de diagnosticar, *pero la tríada de hematuria indolora, masa abdominal palpable y dolor sordo en el flanco es característica.*

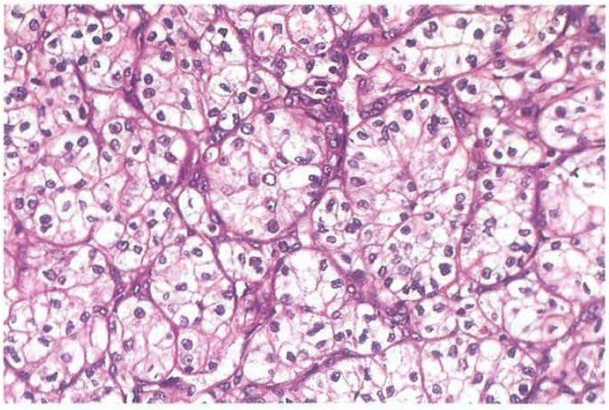


Figura 14.25 Patrón de células claras en el carcinoma de células renales.

RESUMEN

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Los carcinomas de células renales representan el 2-3% de todos los cánceres en adultos; se clasifican en tres tipos:

- Los *carcinomas de células claras* son los más frecuentes; se asocian a pérdida homocigótica o inactivación de la proteína supresora de tumor VHL; los tumores frecuentemente invaden la vena renal.
- Los *carcinomas de células renales papilares* frecuentemente se asocian a una expresión aumentada y a mutaciones activadoras del oncogén *MET;* tienden a ser bilaterales y múltiples, y muestran formación variable de papilas.
- Los *carcinomas de células renales cromófobos* son menos frecuentes; las células neoplásicas no son claras, como en los otros carcinomas de células renales.

Tumor de Wilms

Aunque el tumor de Wilms no es frecuente en adultos, es el tercer cáncer sólido (no hematológico) más frecuente en niños menores de 10 años. Estas neoplasias contienen una variedad de células y componentes tisulares, derivados todos del mesodermo. El tumor de Wilms, como el retinoblastoma, puede surgir esporádicamente o ser familiar, y la susceptibilidad a la oncogenia se hereda como un rasgo autosómico dominante. Esta neoplasia se aborda con mayor detalle en el capítulo 7, junto con otros tumores de la infancia.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bu F, Maga T, Meyer NC, et al: Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome, *J Am Soc Nephrol* 25:55, 2014. *[Revisión en profundidad de las alteraciones moleculares en el síndrome hemolítico urémico.]*

Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Le Meur Y: Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on, *Hum Mutat* 35:1393, 2014. *[Revisión del descubrimiento de los principales genes responsables de la poliquistosis renal, junto con sus manifestaciones fenotípicas.]*

booksmedicos.org

Cramer MT, Guay-Woodford LM: Cystic kidney disease: a primer, *Adv Chronic Kidney Dis* 22:297, 2015. *[Excelente revisión de la fisiopatología de las nefropatías quísticas, que destaca la participación de la disfunción ciliar en las células epiteliales tubulares.]*

Crumley SM, Divatia M, Truong L, et al: Renal cell carcinoma: Evolving and emerging subtypes, *World J Clin Cases* 1:262, 2013. *[Revisión actualizada de los subtipos de carcinoma de células renales que están apareciendo.]*

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis, *N Engl J Med* 365:2398, 2011. *[Revisión exhaustiva de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.]*

Dell KM: The role of cilia in the pathogenesis of cystic kidney disease, *Curr Opin Pediatr* 27:212, 2015. *[Revisión actualizada sobre las funciones normales de los cilios y la patogenia de las ciliopatías, especialmente centrada en las nefropatías quísticas.]*

Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al: Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans, *Science* 329:841, 2010. *[Estudio de referencia sobre la selección natural, en el que se relaciona una variante de la apolipoproteína L1 en afroamericanos con la protección frente a la enfermedad del sueño y al riesgo de nefropatía.]*

George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy, *N Engl J Med* 371:1847, 2014. *[Excelente revisión de la clasificación de las microangiopatías trombóticas.]*

Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane, *Nat Clin Pract Nephrol* 4:24, 2008. *[Excelente revisión de la fisiopatología, las presentaciones clínicas y las estrategias de pruebas diagnósticas en el síndrome de Alport, la enfermedad de la membrana basal fina y otros tipos de nefritis hereditaria.]*

Jennette JC, Falk RJ: Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease, *Nat Rev Rheumatol* 10:463, 2014. *[Buen resumen de los mecanismos de las lesiones y las manifestaciones clínicas de las enfermedades mediadas por autoanticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.]*

Kambham N: Postinfectious glomerulonephritis, *Adv Anat Pathol* 19:338, 2012. *[Excelente revisión de la anatomía patológica y la patogenia de la glomerulonefritis postinfecciosa.]*

Kashtan CE, Segal Y: Genetic disorders of glomerular basement membranes, *Nephron Clin Pract* 118:c9, 2011. *[Excelente revisión de los aspectos genéticos de las enfermedades de la membrana basal glomerular.]*

Knowles MA, Hurst CD: Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity, *Nat Rev Cancer* 15:25, 2015. *[Exhaustiva revisión de los cambios moleculares en los distintos tipos de cáncer vesical.]*

Mathieson PW: Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis, *Semin Immunopathol* 29:415, 2007. *[Excelente resumen de los nuevos conocimientos sobre la patogenia y el diagnóstico de la enfermedad de cambios mínimos frente a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.]*

Miller O, Hemphill RR: Urinary tract infection and pyelonephritis, *Emerg Med Clin North Am* 19:655, 2001. *[Excelente revisión sobre las infecciones agudas de las vías urinarias.]*

Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al: A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments, *Clin J Am Soc Nephrol* 3:864, 2008. *[Magnífica revisión de los recientes avances en el diagnóstico precoz y las consecuencias de la lesión renal aguda.]*

Robert T, Berthelot L, Cambier A, et al: Molecular insights into the pathogenesis of IgA nephropathy, *Review, Trends Mol Med* 21:762, 2015. *[Breve resumen de la patogenia de la glomerulonefritis IgA.]*

Ronco P, Debiec H: Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care, *Lancet* 385:1983, 2015. *[Excelente resumen de los nuevos avances en el campo de la glomerulonefritis membranosa.]*

Schrier RW, Wang W, Poole B, et al: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy, *J Clin Invest* 114:5, 2004. *[Profunda revisión que aborda todos los aspectos de la insuficiencia renal aguda.]*

Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al: Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN, *J Am Soc Nephrol* 27:1278, 2016. *[Excelente resumen de la clasificación de consenso de las glomerulonefritis.]*

Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaava J: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria, *N Engl J Med* 354:1387, 2006. *[Excelente revisión sobre la fisiopatología de los defectos de la permeabilidad glomerular.]*

Worcester EM, Coe FL: Calcium kidney stones, *N Engl J Med* 363:954, 2010. *[Completa revisión de la fisiopatología y del tratamiento de los tipos de cálculos renales más frecuentes.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 15

Cavidad oral y tubo digestivo

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Cavidad oral 583
- Enfermedades de los dientes y las estructuras de soporte 584
- *Caries 584*
- *Gingivitis 584*
- *Periodontitis 584*
- Lesiones inflamatorias orales 584
- *Úlceras aftosas 584*
- *Infecciones por el virus del herpes simple 584*
- *Candidiasis oral (muguet) 585*
- Lesiones proliferativas y neoplásicas de la cavidad oral 585
- *Lesiones fibrosas proliferativas 585*
- *Leucoplasia y eritroplasia 585*
- *Carcinoma epidermoide 586*
- Enfermedades de las glándulas salivales 587
- *Xerostomía 587*
- *Sialoadenitis 588*
- *Neoplasias 588*
- Quistes y tumores odontógenos 590

Esófago 590
- Enfermedades obstructivas y vasculares 590
- *Obstrucción mecánica 590*
- *Obstrucción funcional 591*
- *Ectopia 591*
- *Varices esofágicas 591*
- Esofagitis 591
- *Laceraciones esofágicas, lesión de la mucosa e infecciones 591*
- *Esofagitis por reflujo 593*
- *Esofagitis eosinófila 594*
- *Esófago de Barrett 595*
- Tumores esofágicos 596
- *Adenocarcinoma 596*
- *Carcinoma epidermoide 596*

Estómago 598
- Gastropatía y gastritis aguda 598
- *Enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés 599*
- Gastritis crónica 599
- *Gastritis por Helicobacter pylori 600*
- *Gastritis autoinmunitaria 600*
- Complicaciones de la gastritis crónica 601
- *Enfermedad ulcerosa péptica 601*
- *Atrofia mucosa y metaplasia intestinal 603*
- *Displasia 603*
- Pólipos y tumores gástricos 603
- *Pólipos gástricos 603*
- *Adenocarcinoma gástrico 604*
- *Linfoma 605*
- *Tumor neuroendocrino (carcinoide) 605*
- *Tumor del estroma gastrointestinal 606*

Intestinos delgado y grueso 607
- Obstrucción intestinal 607
- *Invaginación 608*
- *Enfermedad de Hirschsprung 608*
- *Hernia abdominal 609*
- Trastornos vasculares intestinales 609
- *Isquemia intestinal 609*
- *Hemorroides 610*
- Procesos que cursan con diarrea 611
- *Diarrea por malabsorción 611*
- *Enterocolitis infecciosa 614*
- Enfermedades inflamatorias del intestino 620
- *Diverticulitis del sigma 620*
- *Enfermedad inflamatoria intestinal 621*
- Pólipos y neoplasias de colon 626
- *Pólipos inflamatorios 626*
- *Pólipos hamartomatosos 626*
- *Pólipos hiperplásicos 627*
- *Adenomas 627*
- *Síndromes familiares 629*
- *Adenocarcinoma 630*

Apéndice 634
- Apendicitis aguda 634
- Tumores del apéndice 635

El tubo digestivo es un tubo hueco constituido por el esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon, el recto y el ano. Cada región realiza funciones únicas, complementarias y muy bien integradas que, en conjunto, sirven para regular la ingesta, el procesamiento y la absorción de los nutrientes ingeridos, así como la eliminación de los productos de desecho. Los intestinos son también el lugar principal en el que el sistema inmunitario interactúa con diversos antígenos presentes en los alimentos y los microbios intestinales. Por eso, no resulta sorprendente que el intestino delgado y el colon sean, con frecuencia, asiento de infecciones y procesos inflamatorios. Por último, el colon es la localización más frecuente de las neoplasias gástricas en los países occidentales. En este capítulo se abordan las enfermedades que afectan a cada una de las secciones del tubo digestivo. Los trastornos en los que, típicamente, están implicados varios segmentos, como la enfermedad de Crohn, se describen al tratar la región que se afecta con mayor frecuencia. Empezamos comentando las enfermedades de la cavidad oral, dado que en ella comienza el viaje del alimento.

Cavidad oral

Los trastornos patológicos de la cavidad oral se pueden dividir, en general, en aquellos que afectan a los dientes, sus estructuras de soporte, mucosa oral, glándulas salivales y maxilares. A continuación, se describen los trastornos más comunes que afectan a estas estructuras. Los quistes y los tumores odontógenos (benignos y malignos), derivados de los tejidos epiteliales y/o mesenquimatosos asociados al desarrollo dentario, se comentan también brevemente.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

ENFERMEDADES DE LOS DIENTES Y LAS ESTRUCTURAS DE SOPORTE

Caries

La caries dental se produce como consecuencia de la desmineralización focal de la estructura dentaria (esmalte y dentina) causada por los ácidos generados durante la fermentación de los azúcares por las bacterias. A nivel mundial, la caries es la principal causa de pérdida de piezas dentarias antes de los 35 años. La prevalencia de caries era muy alta en los países desarrollados, dado el fácil acceso a los alimentos procesados y refinados de alto contenido en hidratos de carbono. Sin embargo, la frecuencia de caries se ha reducido mucho en países como EE. UU. por la mejora de la higiene oral y la fluoración del agua corriente. El flúor se incorpora a la estructura cristalina del esmalte, formando la fluorapatita, que resiste la digestión por los ácidos bacterianos. Por el contrario, la globalización de la economía mundial ha determinado un aumento del consumo de alimentos procesados en los países en vías de desarrollo y por esto está aumentando en ellos la frecuencia de caries.

Gingivitis

La inflamación de la mucosa escamosa o encía y los tejidos blandos asociados que rodean a los dientes se llama *gingivitis*. Una mala higiene oral, que facilita la formación de la placa dental y el sarro entre o sobre las superficies dentales, es la causa más frecuente de gingivitis. La placa dental es una biopelícula pegajosa constituida por bacterias, proteínas de la saliva y células epiteliales descamadas. Al acumularse, la placa se mineraliza y forma el sarro. En la gingivitis crónica, esto se asocia a eritema, edema y hemorragia gingival. La gingivitis puede aparecer a cualquier edad, pero es más grave y prevalente en la adolescencia, momento en el cual afecta a un 40-60% de los individuos, aunque luego la incidencia disminuye. Por suerte, la gingivitis puede ser reversible, principalmente con un cepillado regular de los dientes y uso de seda dental, lo que reduce la acumulación de placa y sarro.

Periodontitis

La periodontitis es un proceso inflamatorio que afecta a las estructuras de soporte del diente (ligamentos periodontales), el hueso alveolar y el cemento. Al progresar, la periodontitis puede provocar la destrucción del ligamento periodontal y el hueso alveolar, con pérdida final del diente. La periodontitis se asocia a una mala higiene oral, que afecta la composición de las bacterias gingivales. En las regiones sanas, se encuentran gérmenes grampositivos facultativos, mientras que la placa es colonizada por bacterias microaerófilas y anaerobios gramnegativos. Las bacterias gramnegativas colonizan la placa en los focos de periodontitis activa. Aunque en la cavidad oral residen unas 300 especies bacterianas, la periodontitis se asocia sobre todo a *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*.

RESUMEN

ENFERMEDADES DE LOS DIENTES Y LAS ESTRUCTURAS DE SOPORTE

- La caries es la causa más frecuente de pérdida de dientes en los individuos menores de 35 años. La principal causa es la destrucción de la estructura dentaria por los productos finales de la fermentación bacteriana de los azúcares.
- La gingivitis es una inflamación frecuente y reversible de la mucosa que rodea a los dientes. Se asocia a la formación de placa dental y sarro.
- La periodontitis es un trastorno inflamatorio crónico, que puede causar la destrucción de las estructuras de soporte de los dientes con pérdida final del diente. Se asocia a una mala higiene oral y alteraciones de la flora local.

LESIONES INFLAMATORIAS ORALES

Úlceras aftosas

Estas ulceraciones superficiales de la mucosa son frecuentes y afectan hasta al 40% de la población. Aparecen con mayor frecuencia en las dos primeras décadas de la vida, ocasionan un dolor muy intenso y a menudo se producen recidivas. Aunque se desconoce la causa de las úlceras aftosas, suelen ser familiares y pueden asociarse a la enfermedad celíaca, a la enfermedad inflamatoria intestinal y a la enfermedad de Behçet. Las úlceras pueden ser solitarias o múltiples, y es típico que aparezcan como úlceras poco profundas, hiperémicas, revestidas por un exudado delgado, y rodeadas por una zona de eritema estrecha (fig. 15.1). La mayor parte de los casos se resuelven de forma espontánea en 7-10 días, pero pueden producirse recidivas.

Infecciones por el virus del herpes simple

El virus del herpes simple produce una infección primaria autolimitada, que se puede reactivar cuando se altera la resistencia del huésped. La mayoría de las infecciones orofaciales herpéticas se deben a los virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) y el resto se asocian a los VHS-2 (herpes genital). El cambio de las prácticas sexuales está determinando un aumento progresivo de los VHS-2 orales. Típicamente, las infecciones primarias afectan a niños de 2-4 años y con frecuencia son asintomáticas. Sin embargo, en el 10-20% de los casos la infección primaria cursa como una gingivoestomatitis herpética aguda con aparición súbita de vesículas y ulceraciones por toda la cavidad oral. La mayor parte de los adultos albergan VHS-1 latente y el virus se puede reactivar con la aparición de la denominada «calentura» o estomatitis herpética de repetición. Entre los

Figura 15.1 Úlcera aftosa. Úlcera solitaria con un halo eritematoso que rodea una membrana fibrinosa y purulenta amarillenta.

booksmedicos.org

factores asociados a la reactivación del VHS se encuentran traumatismos, alergias, exposición a la luz ultravioleta, temperaturas extremas, infecciones de las vías respiratorias altas, embarazo, menstruación e inmunodepresión. Las lesiones recidivantes, que se localizan en el lugar de la inoculación primaria o en la mucosa adyacente inervada por el mismo ganglio, suelen aparecer como grupos de pequeñas vesículas (1-3 mm). Las localizaciones más frecuentes son los labios (herpes labial), los orificios nasales, la mucosa oral, las encías y el paladar duro. Aunque, generalmente, las lesiones se resuelven en 7-10 días, pueden persistir en los pacientes inmunodeprimidos, que pueden necesitar tratamiento antivírico sistémico. Morfológicamente, las lesiones recuerdan a las presentes en los herpes esofágico (v. fig. 15.8) y genital (v. capítulo 19). Se produce el balonamiento de las células infectadas y en ellas aparecen grandes inclusiones intranucleares eosinófilas. Las células adyacentes se suelen fusionar para dar lugar a grandes policariones multinucleados.

Candidiasis oral (muguet)

La candidiasis es la infección fúngica más frecuente de la cavidad oral. *Candida albicans* es un componente normal de la flora oral y solo provoca enfermedad en circunstancias poco frecuentes. Los factores predisponentes son los siguientes:

- Inmunodepresión.
- La cepa específica de *C. albicans*.
- Composición de la flora microbiana oral (microbiota).

Los antibióticos de amplio espectro que modifican los microbios normales pueden inducir también una candidiasis oral. Las tres formas clínicas fundamentales de candidiasis oral son seudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. La primera de ellas es la más frecuente y se suele denominar *muguet*. Este cuadro se caracteriza por una membrana inflamatoria de aspecto cremoso superficial, de color gris a blanquecino, constituida por agregados de gérmenes en el seno de un exudado fibrinoso y supurativo, que se puede desprender mediante raspado con facilidad para permitir la visualización de una base eritematosa subyacente. En los individuos con inmunodepresión leve o debilitados, como los diabéticos, la infección suele ser superficial, pero puede extenderse a lugares profundos en los casos de inmunodepresión más graves, como la que afecta a los receptores de trasplantes de órganos o células madre hematopoyéticas, así como en los pacientes con neutropenia, inmunodepresión inducida por quimioterapia o sida.

RESUMEN

LESIONES INFLAMATORIAS ORALES

- Las úlceras aftosas son superficiales, dolorosas, de etiología desconocida y en algunos casos se pueden asociar a enfermedades sistémicas.
- El virus del herpes simple provoca una infección autolimitada que se presenta con vesículas (calenturas, ampollas asociadas a la fiebre), que se rompen y curan sin cicatriz, y que, con frecuencia, dejan virus latentes en los ganglios nerviosos. Pueden aparecer reactivaciones.
- Se puede producir una candidiasis oral cuando se alteran los microbios orales (p. ej., tras antibioterapia). Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar una forma invasiva de la enfermedad.

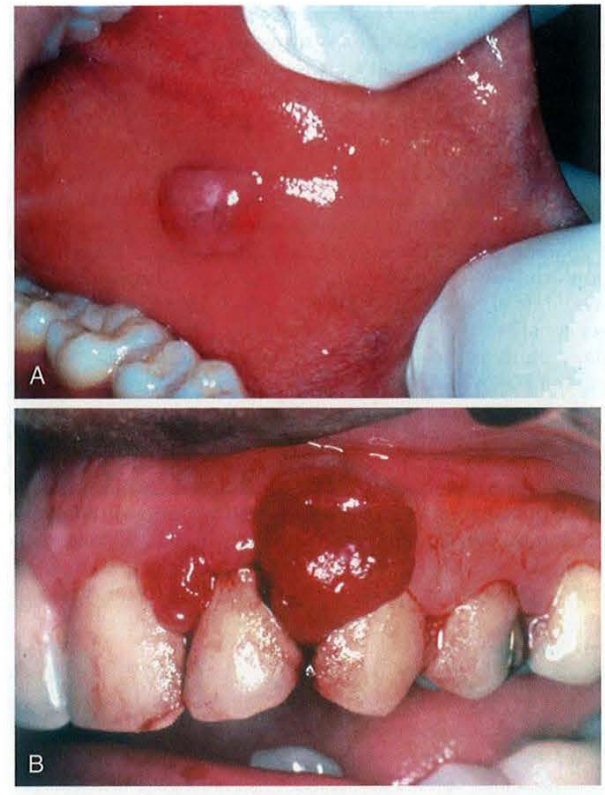


Figura 15.2 Proliferaciones fibrosas. (A) Fibroma. Nódulo exofítico rosado y liso en la mucosa oral. (B) Granuloma piógeno. Masa exofítica hemorrágica eritematosa originada en la mucosa gingival.

LESIONES PROLIFERATIVAS Y NEOPLÁSICAS DE LA CAVIDAD ORAL

Lesiones fibrosas proliferativas

Los *fibromas* son masas tisulares fibrosas nodulares submucosas que se forman cuando una irritación crónica ocasiona una hiperplasia reactiva del tejido conjuntivo (fig. 15.2A). Se localizan, sobre todo, en la mucosa oral a lo largo de la línea de mordida. El tratamiento es la extirpación quirúrgica completa con eliminación de la fuente de irritación.

El *granuloma piógeno* (fig. 15.2B) es una lesión inflamatoria que se suele localizar en las encías de los niños, de los adultos jóvenes y de las mujeres gestantes (tumor del embarazo). Estas lesiones muestran una importante vascularización y, típicamente, se encuentran ulceradas, lo que justifica su color de rojizo a púrpura. En algunos casos, el crecimiento es rápido y hace sospechar una neoplasia maligna. Sin embargo, el estudio histológico muestra una proliferación de vasos inmaduros, similar a la que se encuentra en el tejido de granulación. Los granulomas piógenos pueden regresar, madurar para convertirse en masas de tejido fibroso denso o progresar a un fibroma osificante periférico. La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento definitivo.

Leucoplasia y eritroplasia

La Organización Mundial de la Salud define la leucoplasia como «una placa o zona parcheada blanquecina que no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se desprende por rascado ni se puede caracterizar clínica o patológicamente como ninguna enfermedad de otro tipo». Esta descripción se reserva para las lesiones que se originan en la cavidad oral sin presencia de ninguna causa conocida (fig. 15.3A). Por tanto, las placas blanquecinas que se relacionan con una irritación evidente o que se asocian a una entidad conocida, como el liquen plano o la candidiasis, no se consideran leucoplasias. Aproximadamente el 3% de la población mundial presenta leucoplasias, de los que un 5-25% son displásicas y tienen riesgo de progresar a carcinoma epidermoide. Por tanto, salvo que se demuestre lo contrario mediante el estudio histológico, todas las leucoplasias deben ser consideradas lesiones premalignas. Una lesión relacionada, aunque menos frecuente, es la *eritroplasia*. Esta consiste en una lesión rojiza aterciopelada y, a veces, erosionada que está algo deprimida o plana en relación con la mucosa circundante. La eritroplasia se asocia a un riesgo muy superior de transformación maligna que la leucoplasia. Aunque ambas entidades pueden afectar a adultos de cualquier edad, es típico que aparezcan en personas de 40 a 70 años de edad con predominio en los hombres, con una relación 2:1. Aunque la etiología es multifactorial, el tabaquismo (consumo de cigarrillos, pipa, puros y tabaco de mascar) es el factor de riesgo más frecuente para la leucoplasia y la eritroplasia.

MORFOLOGÍA

El estudio histológico de la leucoplasia y la eritroplasia muestra un espectro de cambios epiteliales, que van desde la hiperqueratosis asociada a un epitelio acantósico engrosado, pero ordenado, a lesiones con displasia grave que en ocasiones se mezclan con focos de carcinoma *in situ* (fig. 15.3B). Los cambios displásicos más graves se asocian a eritroplasia y más del 50% de estos casos malignizan. Al aumentar la displasia y la anaplasia, es frecuente encontrar un infiltrado subyacente de células inflamatorias, constituido por linfocitos y macrófagos.

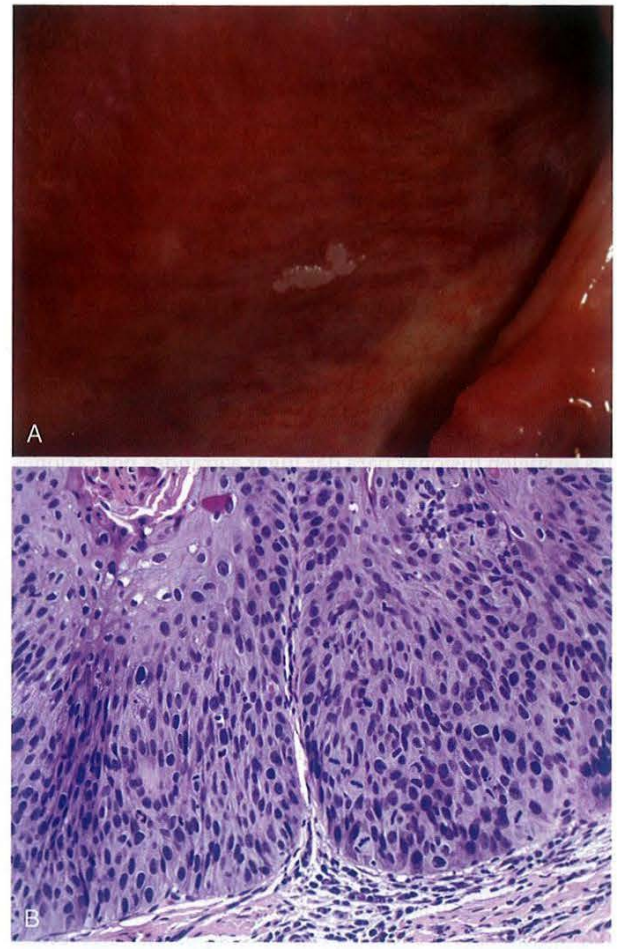


Figura 15.3 Leucoplasia. (A) El aspecto macroscópico de la leucoplasia es muy variable. En este ejemplo, la lesión es lisa con límites bien definidos y una elevación mínima. (B) Aspecto histológico de una leucoplasia que muestra displasia caracterizada por pleomorfismo nuclear y celular, y pérdida de la maduración normal.

Carcinoma epidermoide

Aproximadamente el 95% de los cánceres de la cavidad oral son carcinomas epidermoides y el resto se corresponde, principalmente, con adenocarcinomas de las glándulas salivales. El carcinoma epidermoide, un tumor epitelial maligno agresivo, es la sexta neoplasia más frecuente a escala mundial en la actualidad. A pesar de los numerosos avances en el tratamiento, la supervivencia global a largo plazo lleva 50 años siendo inferior al 50%. Este terrible pronóstico se debe a diversos factores, sobre todo a que el cáncer oral se suele diagnosticar en estadios avanzados.

Pueden aparecer múltiples tumores primarios en el momento de establecer el diagnóstico inicial, aunque es más habitual que se detecten más tarde, con una frecuencia estimada del 3-7% anual. Los pacientes que sobreviven 5 años después del diagnóstico del tumor inicial presentan un riesgo hasta del 35% de desarrollar al menos un tumor primario nuevo en ese intervalo. El desarrollo de estos tumores secundarios puede ser especialmente devastador para aquellos sujetos cuyas lesiones iniciales eran pequeñas. Por eso, resulta clave llevar a cabo una vigilancia para la detección precoz de las nuevas lesiones premalignas para conseguir la supervivencia a largo plazo de los pacientes con un carcinoma epidermoide oral.

El elevado riesgo de desarrollar tumores primarios adicionales en estos sujetos llevó al concepto de «cancerización de campo». Esta hipótesis sugiere que los múltiples tumores primarios se desarrollan de forma independiente como consecuencia de años de exposición crónica de la mucosa a los carcinógenos, como el alcohol o el tabaco (descrito a continuación).

Patogenia

Los carcinomas epidermoides de bucofaringe se originan a través de dos vías patógenas distintas, una que se relaciona con la exposición a carcinógenos y la otra vinculada a una infección por variantes de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH). La exposición a carcinógenos se debe principalmente al consumo crónico de alcohol y tabaco (tanto fumado como mascado). En la India y el sureste asiático, son factores predisponentes el consumo de *quid* de betel y *paan* mascados. El *quid* de betel es un «brebaje» que contiene nuez de areca, lima y tabaco, todo envuelto en una hoja de betel. Posiblemente, estos tumores se produzcan por una vía parecida a la implicada en el consumo de tabaco en los países occidentales. La secuenciación en profundidad de estos tumores ha mostrado mutaciones frecuentes que contienen una firma molecular compatible con la exposición a los carcinógenos del tabaco. Estas mutaciones afectan con frecuencia a *TP53* y genes que regulan la proliferación celular, como *RAS*. Los tumores vinculados con VPH suelen originarse en las criptas

booksmedicos.org

amigdalinas o la base de la lengua y contienen subtipos «de alto riesgo» oncógeno, sobre todo VPH-16. Estos tumores se asocian a muchas menos mutaciones que los relacionados con el tabaco y con frecuencia sobreexpresan p16, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina.

De un modo conservador, se estima que la incidencia de carcinoma epidermoide bucofaríngeo vinculado al VPH sobrepasará la de cáncer de cuello uterino en 2020, en parte porque los lugares anatómicos en los que se originan –criptas amigdalinas, base de la lengua y bucofaringe– no resultan accesibles y no son susceptibles a un cribado selectivo citológico sencillo (como ocurre en el cuello uterino). El pronóstico de los pacientes con tumores positivos para el VPH es mejor que para los que tienen tumores negativos. La vacuna frente al VPH, que protege frente al cáncer de cuello uterino, también parece prometedora para detener el aumento de la frecuencia de carcinoma epidermoide asociado al VPH de la bucofaringe.

La incidencia de carcinoma epidermoide de la cavidad oral (sobre todo de la lengua) tiende a aumentar en individuos menores de 40 años sin factores de riesgo conocidos. Se desconoce la patogenia en este grupo de pacientes, que no son fumadores ni están infectados por el VPH.

MORFOLOGÍA

El carcinoma epidermoide puede aparecer en cualquier zona de la cavidad oral. Sin embargo, las localizaciones más frecuentes son la superficie ventral de la lengua, el suelo de la boca, el labio inferior, el paladar blando y la encía (fig. 15.4A). En estadios precoces, estos tumores pueden aparecer como placas elevadas firmes y perladas o bien como engrosamientos mucosos irregulares, ásperos o verrugosos. Cualquiera de estos patrones puede superponerse sobre una leucoplasia o eritroplasia de base. Al aumentar de tamaño, estas lesiones dan lugar a masas ulceradas o sobresalientes, con unos márgenes irregulares e indurados o elevados. El estudio histopatológico ha demostrado que los carcinomas epidermoides aparecen a partir de lesiones displásicas precursoras. Los patrones histológicos van desde neoplasias queratinizadas bien diferenciadas (fig. 15.4B) a tumores anaplásicos, incluso sarcomatoides. Sin embargo, el grado de diferenciación histológica, determinado por el grado de queratinización relativo, no necesariamente tiene que correlacionarse con el comportamiento biológico. Es típico que el carcinoma epidermoide oral ocasione infiltración local antes de provocar metástasis. Los ganglios linfáticos cervicales son la localización más frecuente de las metástasis regionales; entre los lugares habituales de metástasis a distancia destacan los ganglios mediastínicos, los pulmones y el hígado.

RESUMEN

LESIONES DE LA CAVIDAD ORAL

- Los fibromas y los granulomas piógenos son lesiones reactivas frecuentes de la mucosa oral.
- La leucoplasia y la eritroplasia son placas mucosas que pueden malignizarse.
- El riesgo de que estas lesiones malignicen es mayor para la eritroplasia (en comparación con la leucoplasia).
- La mayor parte de los cánceres de cavidad oral son carcinomas epidermoides.
- Clásicamente, los carcinomas epidermoides orales se relacionan con el consumo de alcohol y con el tabaquismo, pero la incidencia de lesiones asociadas al VPH está aumentando.

Figura 15.4 Carcinoma epidermoide oral. (A) Aspecto macroscópico que muestra ulceración e induración de la mucosa oral. (B) Aspecto histológico en el que se reconocen numerosos nidos e islotes de queratinocitos de aspecto maligno, que infiltran el estroma de tejido conjuntivo subyacente.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Existen tres glándulas salivales mayores –parótida, submaxilar y sublingual–, además de innumerables glándulas salivales menores distribuidas por toda la mucosa oral. Cualquiera de ellas puede ser origen de una enfermedad inflamatoria o neoplásica.

Xerostomía

La *xerostomía* se define como boca seca secundaria a una reducción en la producción de saliva. La incidencia varía según la población, pero se ha descrito en más del 20% de los individuos de más de 70 años de edad. Es una característica mayor del síndrome de Sjögren, una enfermedad autoinmunitaria en la que se suelen encontrar ojos secos (v. capítulo 5). La ausencia de secreción salival también es una complicación mayor de la radioterapia. Sin embargo, la xerostomía se observa sobre todo como efecto secundario de muchos medicamentos distintos, como los anticolinérgicos, los antidepresivos/antipsicóticos, los diuréticos, los antihipertensivos, los sedantes, los relajantes musculares, los analgésicos y los antihistamínicos. La cavidad oral puede presentar solo sequedad de la mucosa asociada o no a atrofia de las papilas linguales, con fisuras y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ulceraciones o cursar, como en el síndrome de Sjögren, con un aumento de tamaño debido a la inflamación de las glándulas salivales. Entre las complicaciones de la xerostomía se encuentran una elevada frecuencia de caries dentales y la candidiasis, además de dificultades para la deglución y el habla.

Sialoadenitis

La inflamación de las glándulas salivales, denominada *sialoadenitis*, se puede deber a un traumatismo, a una infección bacteriana o vírica, o a enfermedades autoinmunitarias. La forma más frecuente de sialoadenitis vírica es la *parotiditis*, que puede provocar un aumento de tamaño de todas las glándulas salivales, aunque, en general, afecta más a la parótida. La parotiditis produce una inflamación intersticial caracterizada por un intenso infiltrado inflamatorio mononuclear. Aunque en los niños suele ser un proceso autolimitado benigno, en los adultos puede causar pancreatitis u orquitis, lo que, en ocasiones, provoca esterilidad.

El *mucocele* es la lesión inflamatoria de las glándulas salivales más frecuente y se debe a un bloqueo o a la rotura de un conducto de una glándula salival, con la consiguiente salida de la saliva hacia el estroma de tejido conjuntivo circundante. El mucocele es más frecuente en niños preescolares, adultos jóvenes y ancianos, y suele manifestarse como una tumefacción fluctuante del labio inferior, que puede cambiar de tamaño, sobre todo en relación con las comidas (fig. 15.5A). El estudio histológico muestra un espacio a modo de quiste revestido por un tejido de granulación o un tejido conjuntivo fibroso lleno de mucina y células inflamatorias, sobre todo macrófagos (fig. 15.5B). La extirpación completa del quiste y de la glándula salival menor es el tratamiento definitivo.

La *sialoadenitis bacteriana* es una infección frecuente que suele afectar a las glándulas salivales mayores, sobre todo a las submaxilares. Los patógenos implicados más habitualmente son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. La obstrucción del conducto por cálculos (sialolitiasis) es un antecedente frecuente de la infección; también puede ser inducida por los restos de alimentos impactados o por un edema secundario a una lesión. Asimismo, la deshidratación y la reducción de la función secretora pueden predisponer a la invasión bacteriana. La deshidratación sistémica, con reducción de la secreción salival, puede predisponer a una parotiditis bacteriana supurativa en ancianos sometidos a una cirugía torácica o abdominal mayor. Esta obstrucción y la invasión bacteriana provocan una inflamación inespecífica de las glándulas afectadas, que puede ser, sobre todo, intersticial o, cuando se debe a estafilococos u otros gérmenes piógenos, asociarse a una necrosis supurativa con formación de abscesos.

La sialoadenitis autoinmunitaria, más conocida como síndrome de Sjögren, se describe en el capítulo 5.

Neoplasias

A pesar de su morfología relativamente sencilla, las glándulas salivales son origen de al menos 30 tipos de tumores distintos histológicamente (tabla 15.1). Un pequeño número de estas neoplasias representan más del 90% de todos los tumores. En conjunto, los de glándula salival son relativamente infrecuentes y constituyen menos del 2% de todos los tumores que afectan al ser humano. Aproximadamente el 65-80% se localizan en la parótida, el 10%, en la glándula submaxilar, y el resto, en las glándulas salivales menores, incluidas las sublinguales. Entre el 15 y el 30% de los tumores parotídeos

Figura 15.5 Mucocele. (A) Lesión fluctuante llena de líquido en el labio inferior secundaria a un traumatismo. (B) Cavidad de aspecto quístico *(derecha)* llena de material mucinoso y revestida por un tejido de granulación en organización. A la *izquierda* se observa un ácino glandular normal.

son malignos, lo que contrasta con el 40% de los submaxilares, el 50% de los de la glándula salival menor y el 70-90% de los sublinguales que también son cancerosos. Por tanto, el riesgo de que un tumor de la glándula salival sea maligno es inversamente proporcional al tamaño de la glándula.

Los tumores de glándula salival suelen afectar a adultos, con un ligero predominio en mujeres, aunque aproximadamente el 5% de ellos se observan en niños menores de 16 años. Independientemente del patrón histológico, las neoplasias de la glándula parótida provocan una tumefacción delante del pabellón auricular y por debajo del mismo. Un paciente puede

Tabla 15.1 Clasificación histopatológica y prevalencia de los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales más frecuentes

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (50%)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5%)	Carcinoma de células acinares (6%)
Oncocitoma (2%)	Adenocarcinoma NEOM (6%)
Cistoadenoma (2%)	Carcinoma adenoideo quístico (4%)
Adenoma de células basales (2%)	Tumor mixto maligno (3%)

NEOM, no especificado de otro modo.
Datos tomados de Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR: *Surgical pathology of the salivary glands, Vol 25: Major problems in pathology.* Philadelphia, 1991, Saunders.

booksmedicos.org

presentar un tumor benigno desde hace meses o años cuando acude a consulta por primera vez por ello, mientras que los cánceres suelen ser motivo de consulta más rápidamente porque crecen deprisa. Sin embargo, no se dispone de criterios fiables para distinguir los tumores benignos de los malignos por la clínica, y su valoración histopatológica es clave.

Adenoma pleomorfo

Los adenomas pleomorfos son tumores benignos constituidos por una mezcla de células ductales (epiteliales) y mioepiteliales, por lo que muestra diferenciación epitelial y mesenquimatosa. Los elementos epiteliales aparecen dispersos en el seno de una matriz, que contiene una cantidad variable de tejido mixoide, hialino, condroide (cartilaginoso) e incluso óseo. En algunos adenomas pleomorfos, predominan los elementos epiteliales, mientras que en otros solo aparecen en focos muy dispersos. Esta diversidad histológica justifica el término alternativo, aunque menos preferible, que se ha empleado para llamar a estos tumores: *tumor mixto*.

Los adenomas pleomorfos representan aproximadamente un 60% de los tumores de la parótida, son menos frecuentes en las glándulas submandibulares y son relativamente infrecuentes en las glándulas salivales menores. Se presentan como masas delimitadas móviles, indoloras y de crecimiento lento. La recidiva se produce cuando se extirpan de forma incompleta. La tasa de recidivas se aproxima al 25% tras una enucleación simple del tumor, pero solo es del 4% tras una resección más amplia. En ambos casos, las recidivas se producen porque no se reconocen las diminutas extensiones de tumor hacia los tejidos blandos circundantes.

El carcinoma originado sobre un adenoma pleomorfo se llama de diversas formas, como *carcinoma exadenoma pleomorfo* o *tumor mixto maligno*. Los tumores malignizan con una incidencia que aumenta con el tiempo del 2%, asociado a los tumores que llevan menos de 5 años de evolución, a casi el 10%, en los tumores presentes durante más de 15 años. El cáncer suele ser un adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado. Desgraciadamente, este tipo de tumor es uno de los más agresivos de la glándula salival, con una mortalidad que oscila entre el 30 y el 50% a los 5 años.

MORFOLOGÍA

Típicamente, los adenomas pleomorfos se manifiestan como masas redondeadas y bien delimitadas cuyo diámetro máximo no suele superar los 6 cm. Aunque están encapsulados, en algunas localizaciones (sobre todo el paladar), la cápsula no está desarrollada por completo y el crecimiento expansivo ocasiona protrusiones hacia los tejidos circundantes. La superficie de corte es blanquecino-grisácea y suele contener áreas mixoides y condroides (similares al cartílago) azuladas traslúcidas. La característica histológica más llamativa es la típica heterogeneidad. Los elementos epiteliales que recuerdan a las células ductales o mioepiteliales se disponen en conductos, ácinos, túbulos irregulares, hileras o incluso sábanas. Generalmente, estas estructuras se encuentran inmersas en un fondo de aspecto mesenquimatoso correspondiente a tejido mixoide laxo, en el que se encuentran islotes de condroide y, con menos frecuencia, focos de hueso (fig. 15.6). En ocasiones, las células epiteliales forman conductos bien desarrollados revestidos por células cúbicas o cilíndricas con una capa subyacente de células mioepiteliales pequeñas y que se tiñen más intensamente. En otros casos pueden reconocerse hileras o sábanas de células mioepiteliales. Asimismo, aparecen islotes de células escamosas bien diferenciadas. En la mayor parte de los casos no se encuentra displasia epitelial ni actividad mitótica. No se ha observado diferencia de comportamiento biológico entre los tumores constituidos principalmente por elementos epiteliales o mesenquimatosos.

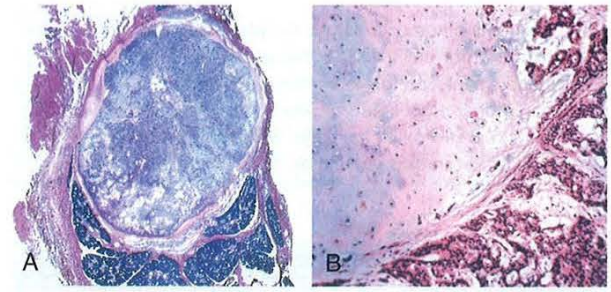


Figura 15.6 Adenoma pleomorfo. (A) Imagen de pequeño aumento que muestra un tumor bien delimitado con presencia de parénquima normal de la glándula salival adyacente, que se tiñe de forma intensa. (B) Imagen de gran aumento que muestra células epiteliales, además de células mioepiteliales con un material de matriz condroide.

Carcinoma mucoepidermoide

Los carcinomas mucoepidermoides están constituidos por una mezcla variable de células escamosas, secretoras de moco e intermedias. Estas neoplasias representan aproximadamente el 15% de todos los tumores de glándula salival y, aunque la mayoría afectan a la parótida (60-70%), constituyen un porcentaje elevado de los tumores en otras glándulas, sobre todo las salivales menores. En general, el carcinoma mucoepidermoide es la forma más frecuente de tumor maligno primario de glándula salival.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas mucoepidermoides pueden alcanzar 8 cm de diámetro y, aunque suelen parecer bien delimitados, carecen de una cápsula bien definida y, con frecuencia, son infiltrantes. La superficie de corte es de gris pálida a blanquecina y suele presentar pequeños quistes mucinosos. El estudio histológico de estos tumores muestra cordones, sábanas o quistes revestidos por células escamosas, mucinosas o intermedias. Este último tipo celular es híbrido, ya que muestra tanto características escamosas como vacuolas llenas de moco, que se ponen de manifiesto mejor con tinciones para la mucina. Citológicamente, las células tumorales pueden tener un aspecto benigno o ser muy anaplásicas y claramente malignas.

El curso clínico y el pronóstico dependen del grado histológico. Los tumores de bajo grado pueden invadir localmente y su recidiva se produce en el 15% de los casos, aunque solo metastatizan en raras ocasiones y se asocian a una supervivencia a los 5 años superior al 90%. Por el contrario, las neoplasias de grado alto y, en menor medida, intermedio son infiltrantes y resulta difícil extirparlas. En consecuencia, se observa su recidiva en el 25-30% de los casos y aproximadamente el 30% ocasionan metástasis a distancia. La supervivencia a los 5 años solo es del 50%.

RESUMEN

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

- La sialoadenitis (inflamación de las glándulas salivales) puede deberse a un traumatismo, a una infección (como sucede en la parotiditis) o una reacción autoinmunitaria.

booksmedicos.org

- El adenoma pleomorfo es una neoplasia de crecimiento lento constituida por una mezcla heterogénea de células epiteliales y mesenquimatosas. Normalmente, es benigno.
- El carcinoma mucoepidermoide es una neoplasia maligna de agresividad biológica variable, constituida por una mezcla de células escamosas y mucosas.

QUISTES Y TUMORES ODONTÓGENOS

Los *quistes odontógenos* derivan de restos de epitelio odontógeno de los maxilares. A diferencia de lo que sucede en el resto del esqueleto, los quistes revestidos por epitelio son bastante frecuentes en los maxilares. Se subclasifican como inflamatorios o del desarrollo. A continuación se comentan exclusivamente las lesiones más frecuentes, empezando por los quistes del desarrollo.

El *quiste dentígero* se origina alrededor de la corona de un diente cuya erupción no se ha producido y se cree que se debe a la degeneración del folículo dental (tejido primordial que da origen a la superficie de esmalte del diente). Aparece revestido por epitelio escamoso estratificado delgado, que, típicamente, se asocia a un denso infiltrado inflamatorio crónico en el tejido conjuntivo subyacente. La curación se consigue con la extirpación completa del quiste.

Los *queratoquistes odontógenos* pueden aparecer a cualquier edad, aunque son más frecuentes entre los 10 y los 40 años, muestran un predominio en hombres y, generalmente, se localizan en la parte posterior de la mandíbula. Es importante diferenciar el queratoquiste odontógeno de otros quistes odontógenos, ya que su comportamiento es agresivo localmente y recidiva con frecuencia. En el estudio histológico de la pared del quiste se identifica un revestimiento de epitelio escamoso estratificado delgado paraqueratinizado u ortoqueratinizado, con una llamativa capa basal y una superficie epitelial luminal ondulada. El tratamiento consiste en la extirpación agresiva y completa; una resección inadecuada se asocia a una frecuencia de recidiva de hasta el 60%.

A diferencia de los quistes asociados al desarrollo que se acaban de describir, la etiología de los *quistes periapicales* es inflamatoria. Estas lesiones son muy frecuentes y se localizan en el vértice dentario como consecuencia de una pulpitis de larga evolución, que puede deberse a una caries evolucionada o a un traumatismo. La necrosis del tejido de la pulpa, que puede atravesar toda la longitud de la raíz y salir por el vértice dentario hacia el hueso alveolar circundante, puede ocasionar un absceso periapical. Con el tiempo, se puede desarrollar un tejido de granulación (asociado o no a revestimiento epitelial). Las lesiones inflamatorias periapicales persisten por la infección bacteriana o el tejido necrótico en la zona. Por eso, para que el tratamiento tenga éxito, es preciso eliminar por completo el material dañino para, posteriormente, reparar o extraer el diente.

Los *tumores odontógenos* son un complejo grupo de lesiones con distintos aspectos histológicos y comportamiento clínico. Algunos son verdaderas neoplasias, benignas o malignas, mientras que otros se consideran hamartomas. Los tumores odontógenos derivan del epitelio odontógeno, del ectomesénquima o de ambos. Los dos tumores más importantes clínicamente y frecuentes de este grupo son el ameloblastoma y el odontoma.

Los *ameloblastomas* se originan a partir del epitelio odontógeno. Normalmente, son quísticos, crecen con lentitud y, a pesar de su capacidad de invasión local, tienen una evolución indolente. Estos quistes se revisten por epitelio cilíndrico en empalizada, que recubre un estroma laxo con células estrelladas. El odontoma, el tipo más frecuente de tumor odontógeno, se origina en el epitelio, pero muestra extensos depósitos de esmalte y dentina. Los odontomas se curan mediante resección local.

RESUMEN

QUISTES Y TUMORES ODONTÓGENOS

- Los maxilares suelen ser origen de quistes con revestimiento epitelial derivados de restos odontógenos.
- El queratoquiste odontógeno es agresivo localmente y tiene una elevada tasa de recidivas.
- El quiste periapical es una lesión inflamatoria reactiva, asociada a caries o a traumatismos sobre el diente.
- Los tumores odontógenos más frecuentes son el ameloblastoma y el odontoma.

Esófago

El esófago se desarrolla a partir de la porción craneal del intestino anterior. Se trata de un tubo muscular muy distensible y hueco, que va desde la epiglotis a la unión gastroesofágica, que se localiza justo por encima del diafragma. Las enfermedades adquiridas del esófago van desde cánceres letales a una «pirosis» persistente provocada por el reflujo gastroesofágico, que puede ser crónico e incapacitante o un mero incordio ocasional.

ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS Y VASCULARES

Obstrucción mecánica

Se pueden encontrar atresias, fístulas y duplicaciones en cualquier área del tubo digestivo. Cuando afectan al esófago, se diagnostican poco tiempo después del nacimiento, en general, por regurgitación durante la alimentación y deben ser corregidas quirúrgicamente con rapidez. La ausencia o agenesia del esófago es muy poco frecuente. La atresia es un proceso más habitual en el que un cordón delgado no canalizado sustituye un segmento del esófago. Es más frecuente cerca o a la altura de la bifurcación traqueal y se suele asociar a una fístula que conecta el fondo de saco esofágico superior e inferior con un bronquio o con la tráquea. Esta conexión anómala puede ser origen de aspiración, asfixia, neumonía o graves alteraciones hidroelectrolíticas.

La estenosis esofágica puede ser congénita o con más frecuencia adquirida. Cuando es adquirida, la estenosis se suele deber a un engrosamiento fibroso de la submucosa con atrofia de la muscular propia. La estenosis secundaria a inflamación y cicatrización puede deberse a reflujo gastroesofágico crónico, irradiación, ingesta de cáusticos y otros

booksmedicos.org

tipos de lesiones graves. La disfagia asociada a estenosis suele ser progresiva; típicamente, la dificultad para la ingesta de sólidos aparece mucho antes que los problemas para tragar líquidos.

Obstrucción funcional

Para que los líquidos y el alimento lleguen de forma eficiente al estómago se necesitan ondas coordinadas de contracciones peristálticas. La *dismotilidad esofágica* interfiere en este proceso y puede tener varias formas, todas ellas caracterizadas por contracciones descoordinadas o espasmo de la muscular. Como aumenta el estrés sobre la pared esofágica, el espasmo puede provocar también la formación de pequeños divertículos. La dismotilidad esofágica se puede dividir en varias formas según el tipo de alteración contráctil.

La acalasia se caracteriza por la tríada de relajación incompleta del esfínter esofágico inferior (EEI), aumento del tono del mismo y aperistaltismo esofágico. La acalasia primaria se debe a un fallo de las neuronas inhibidoras del esófago distal y es idiopática por definición. También pueden producirse cambios degenerativos de la inervación neural, bien intrínsecos al esófago, o por afectación del nervio vago extraesofágico o del núcleo motor dorsal del vago, se puede producir acalasia secundaria. Esto ocurre en la enfermedad de Chagas, en la que la infección por *Trypanosoma cruzi* destruye el plexo mientérico, lo que produce un fallo de la relajación del EEI con dilatación esofágica. Asimismo, en la enfermedad de Chagas se pueden afectar los plexos mientéricos duodenal, del colon y ureteral. Se puede encontrar una afección similar a la acalasia en la neuropatía autonómica diabética; en trastornos infiltrantes como los tumores malignos, la amiloidosis o la sarcoidosis, y en las lesiones localizadas en los núcleos motores dorsales que se pueden producir por la polio o la ablación quirúrgica.

Ectopia

Los tejidos ectópicos (restos del desarrollo) son frecuentes en el tubo digestivo. La localización más frecuente de la mucosa gástrica ectópica es el tercio superior del esófago, donde produce una lesión que se denomina *parche en la entrada*. Aunque la presencia de este tejido suele ser asintomática, el ácido liberado por la mucosa gástrica a la altura del esófago puede ocasionar esofagitis, disfagia, esófago de Barrett o, con menos frecuencia, adenocarcinoma. La *heterotopia gástrica*, que son pequeños parches de mucosa gástrica ectópica en el intestino delgado, sobre todo en el seno de un divertículo de Meckel, o el colon, puede cursar con sangre oculta en relación con las lesiones locales causadas por la secreción de ácido.

Varices esofágicas

En lugar de regresar directamente al corazón, la sangre venosa procedente del tubo digestivo se dirige al hígado a través de la vena porta antes de llegar a la vena cava inferior. Este patrón circulatorio es responsable del efecto de primer paso, en el cual los fármacos y otros materiales absorbidos en los intestinos son procesados en el hígado antes de incorporarse a la circulación sistémica. **Las enfermedades que dificultan el flujo de sangre portal provocan hipertensión portal, que puede causar la aparición de varices esofágicas, una causa importante de hemorragia masiva y con frecuencia con riesgo vital.**

Patogenia

Una de las pocas localizaciones en las que se produce comunicación entre las circulaciones esplácnica y sistémica es el esófago. La hipertensión portal determina el desarrollo de canales colaterales, que permiten a la sangre portal pasar al sistema de la vena cava. Sin embargo, estas venas colaterales aumentan el tamaño de los plexos venosos subepitelial y submucoso en el esófago distal. Estos vasos, llamados *varices*, se desarrollan en el 50% de los pacientes cirróticos, sobre todo en relación con una hepatopatía alcohólica. A escala mundial, la esquistosomiasis hepática es la segunda causa más frecuente de varices. En el capítulo 16 se describe más detalladamente la hipertensión portal.

MORFOLOGÍA

Las varices se pueden detectar en la angiografía, pero se detectan sobre todo en una endoscopia (fig. 15.7A y B) y aparecen como venas tortuosas dilatadas en la submucosa del esófago distal y el estómago proximal (fig. 15.7C y D). La mucosa suprayacente puede estar intacta o estar ulcerada y necrótica, sobre todo cuando se rompen.

Características clínicas

Las varices suelen ser asintomáticas, pero su rotura puede provocar una hematemesis masiva y la muerte. La rotura de varices constituye una emergencia médica. A pesar de la intervención, hasta la mitad de los pacientes fallecen durante el primer episodio de sangrado, como consecuencia directa de la hemorragia o por el coma hepático que se produce por la carga de proteínas provocada debido a la presencia de sangre intraluminal y al shock hipovolémico. Hasta el 20% de los que sobreviven sufren episodios adicionales de sangrado, que pueden ser mortales.

ESOFAGITIS

Laceraciones esofágicas, lesión de la mucosa e infecciones

Las laceraciones esofágicas más frecuentes son los *desgarros de Mallory-Weiss*, que a menudo se asocian a náuseas o vómitos graves. Normalmente, antes de la onda de contracción antiperistáltica que se asocia a los vómitos se produce una relajación refleja de la musculatura gastroesofágica. Esta relajación puede fallar durante los vómitos prolongados, lo que determina que el reflujo del contenido gástrico distienda y desgarre la pared esofágica. Los pacientes suelen debutar con una hematemesis.

Las laceraciones lineales del síndrome de Mallory-Weiss son longitudinales y suelen atravesar la unión gastroesofágica (fig. 15.8A). Estos desgarros superficiales se suelen curar con rapidez sin necesidad de intervención quirúrgica. Por el contrario, los desgarros transmurales graves del esófago *(síndrome de Boerhaave)* producen una mediastinitis, son catastróficos y exigen una cirugía inmediata.

Esofagitis por agentes químicos e infecciosos

La mucosa escamosa estratificada esofágica puede lesionarse por diversos factores irritantes, incluidos el alcohol, ácidos y sustancias alcalinas corrosivas, líquidos demasiado calientes y un tabaquismo importante. Los comprimidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

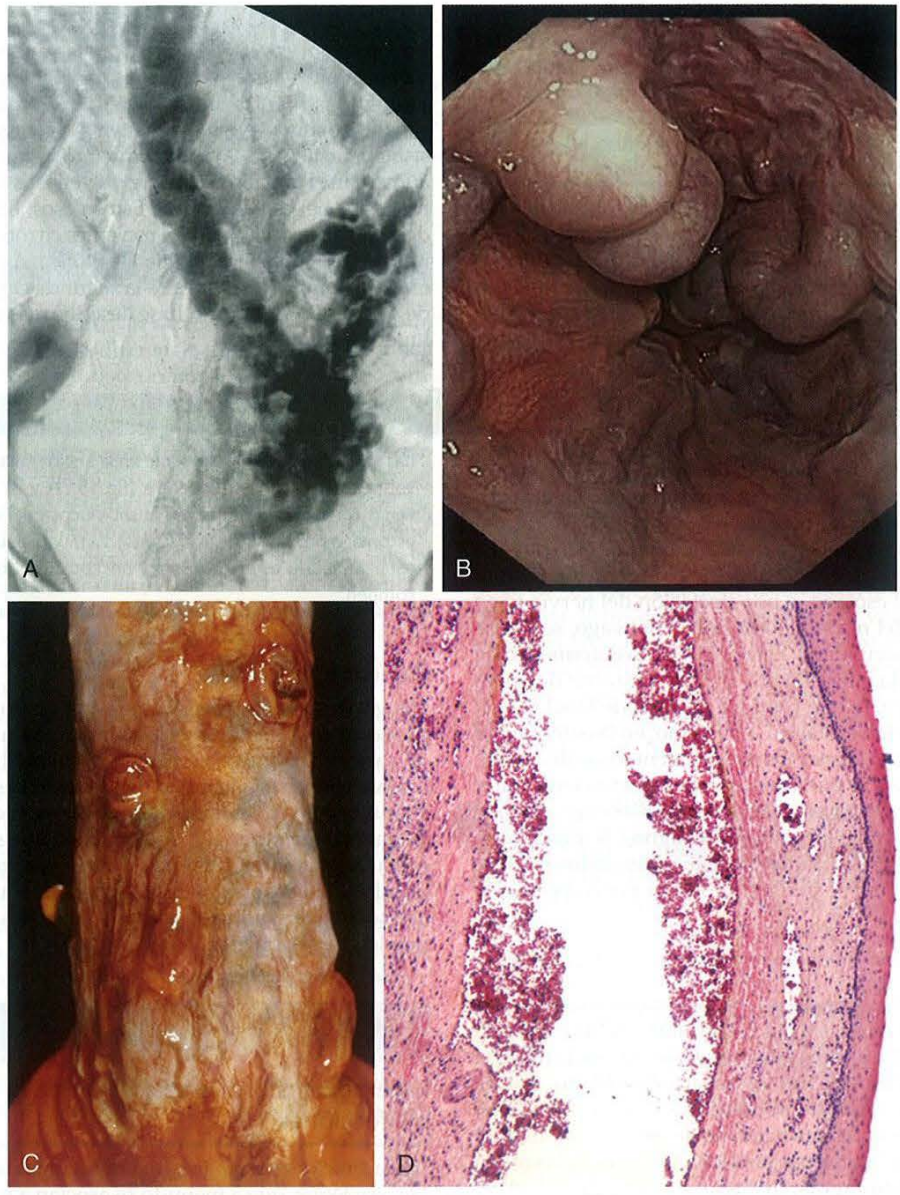


Figura 15.7 Varices esofágicas. (A) Angiografía que muestra varias varices esofágicas tortuosas. (B) Aunque la angiografía es llamativa, en general para identificar las varices se emplea la endoscopia. (C) Varices colapsadas en esta muestra post mórtem que se corresponde a la angiografía que se muestra en (A). Las áreas polipoideas son los focos de hemorragia por varices que se ligaron con bandas. (D) Varices dilatadas por debajo de una mucosa escamosa intacta.

de fármacos, sobre todo la doxiciclina y los bisfosfonatos, pueden adherirse al revestimiento esofágico y disolverse a este nivel en lugar de alcanzar inmediatamente el estómago, lo que ocasiona una esofagitis secundaria a fármacos. La esofagitis por lesiones químicas suele cursar solo con dolor autolimitado, sobre todo odinofagia (dolor con la deglución). Se puede producir una hemorragia, estenosis o perforación en los casos graves. Es posible que aparezca una lesión esofágica yatrógena por la quimioterapia con citotóxicos, la radioterapia o en la enfermedad del injerto contra el huésped. Los cambios morfológicos son inespecíficos, con ulceración e inflamación aguda. La irradiación provoca lesiones vasculares, lo que añade un elemento de lesión isquémica.

La esofagitis infecciosa puede afectar a personas sanas, pero es más frecuente en pacientes debilitados o inmunodeprimidos. En estos casos, las infecciones esofágicas por el virus del herpes simple, citomegalovirus (CMV) u hongos son frecuentes. Entre estos últimos, el patógeno implicado con más frecuencia es *Candida*, aunque pueden producirse también casos de mucormicosis y aspergilosis. El esófago puede resultar afectado también por procesos cutáneos que cursan con descamación, como el penfigoide bulloso y la epidermólisis bullosa, y, en menos ocasiones, por la enfermedad de Crohn.

Las infecciones por bacterias u hongos pueden ser primarias o complicar una úlcera previa. Es frecuente encontrar bacterias orales no patógenas en los lechos ulcerosos, mientras

booksmedicos.org

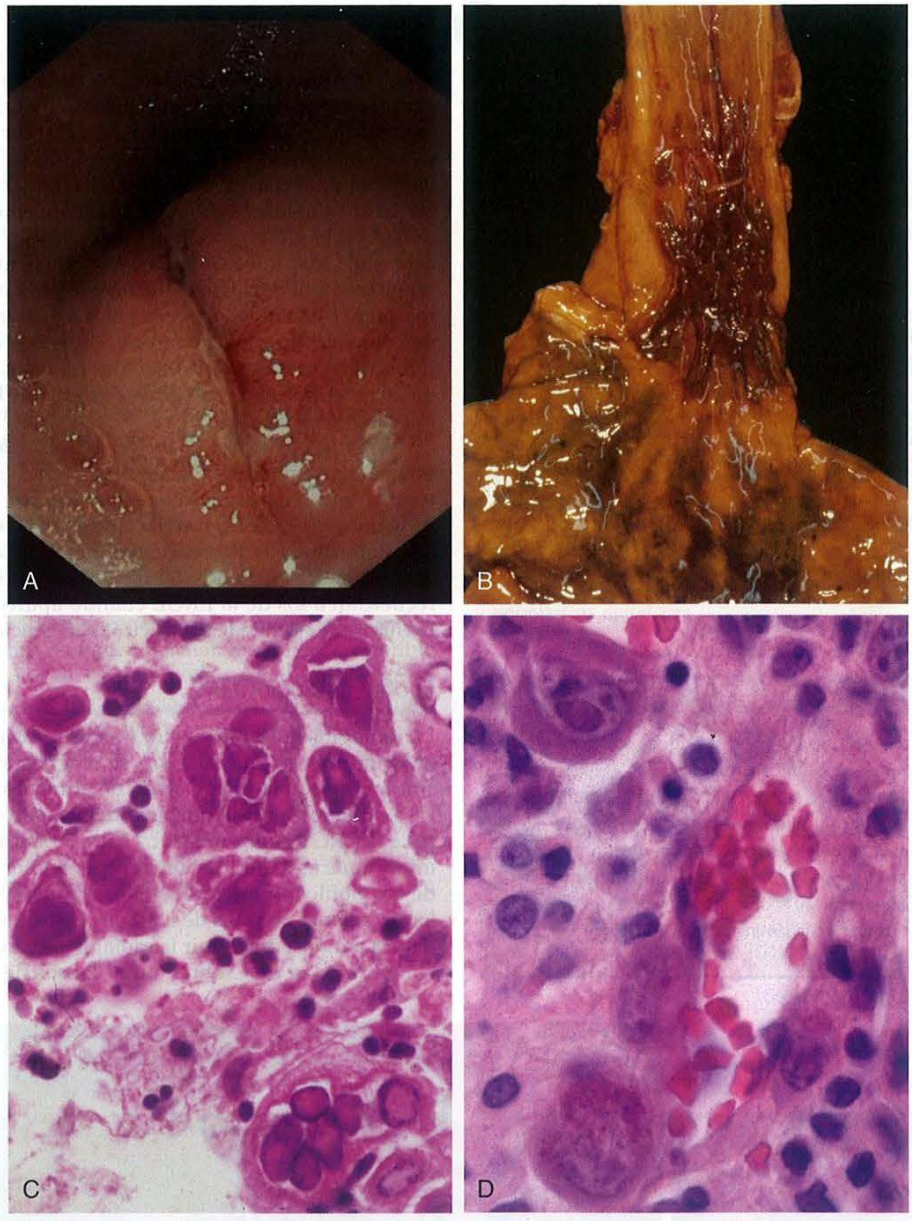


Figura 15.8 Esofagitis por traumatismo y vírica. (A) Imagen endoscópica de un desgarro de Mallory-Weiss de orientación longitudinal. Estas laceraciones superficiales pueden medir desde unos milímetros a varios centímetros. (B) Muestra post mórtem con múltiples úlceras herpéticas en el esófago distal. (C) Múltiples células escamosas que contienen inclusiones nucleares por virus del herpes. (D) Células endoteliales infectadas por citomegalovirus con inclusiones nucleares y citoplásmicas. *(Imagen endoscópica por cortesía del Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que los gérmenes patógenos, que ocasionan cerca del 10% de las esofagitis infecciosas, pueden invadir la lámina propia y necrosar la mucosa suprayacente. En su forma más evolucionada, la candidiasis se caracteriza por unas seudomembranas de grises a blanquecinas adherentes constituidas por hifas del hongo densamente agregadas y células inflamatorias que revisten la mucosa esofágica.

El aspecto endoscópico suele aportar datos sobre la identidad del agente infeccioso en la esofagitis vírica. Típicamente, los virus del herpes provocan úlceras excavadas (fig. 15.8B) y el estudio histopatológico revela inclusiones víricas nucleares con un ribete de células epiteliales en degeneración en el margen de la úlcera (fig. 15.8C). Por el contrario, las úlceras por CMV son superficiales. La biopsia de estas lesiones muestra inclusiones citoplásmicas y nucleares características en las células del endotelio capilar y estromales (fig. 15.8D). Las tinciones inmunohistoquímicas con antígenos víricos pueden ser una herramienta diagnóstica complementaria útil.

Esofagitis por reflujo

El reflujo del contenido gástrico hacia el esófago distal es la causa más frecuente de esofagitis y la molestia digestiva

booksmedicos.org

más frecuente en los pacientes ambulatorios de EE. UU. El cuadro clínico asociado se denomina *enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*. El epitelio escamoso estratificado del esófago resiste la abrasión por los alimentos, pero es sensible al ácido. Las glándulas submucosas del esófago proximal y distal participan en la protección de la mucosa porque secretan mucina y bicarbonato. El tono constante del esfínter esofágico inferior evita el reflujo del contenido ácido gástrico, que se encuentra sometido a una presión positiva.

Patogenia

El reflujo de jugo gástrico es clave para el desarrollo de las lesiones mucosas en la ERGE. En los casos graves, el reflujo de bilis desde el duodeno puede agravar las lesiones. Los trastornos que reducen el tono del esfínter esofágico inferior o aumentan la presión abdominal contribuyen a la ERGE y entre ellas se encuentran el consumo de alcohol o el tabaquismo, la obesidad, los fármacos depresores del sistema nervioso central, el embarazo, la hernia de hiato (descrita más adelante), el retraso del vaciamiento gástrico y el aumento del volumen gástrico. En muchos casos no se reconoce ninguna causa definitiva.

MORFOLOGÍA

La hiperemia simple, reconocida por el endoscopista como un enrojecimiento, puede ser la única alteración. En la ERGE leve, la histología de la mucosa suele ser normal. Cuando la enfermedad es más grave, aparecen eosinófilos en la mucosa escamosa, seguidos de neutrófilos, que suelen asociarse a una lesión más grave (fig. 15.9A). Asimismo, es posible encontrar una hiperplasia de la zona basal que supere el 20% del espesor total del epitelio y alargamiento de las papilas de la lámina propia, que llegan a alcanzar el tercio superior del epitelio.

Características clínicas

La ERGE es más frecuente en las personas mayores de 40 años, aunque también se describe en lactantes y niños. Los síntomas más habituales son pirosis, disfagia y, con menos frecuencia, marcada regurgitación de contenido gástrico con sabor amargo. En pocas ocasiones, la ERGE crónica aparece jalonada por crisis de dolor torácico agudo, que se pueden confundir con una cardiopatía. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones reduce la acidez gástrica y suele conseguir aliviar los síntomas. Aunque la gravedad de estos no guarda una relación estrecha con el grado de lesión histológica, esta suele aumentar al hacerlo la duración de la enfermedad. Entre las complicaciones de la esofagitis por reflujo se encuentran ulceraciones esofágicas, hematemesis, melenas, estenosis y esófago de Barrett, una lesión precursora del carcinoma esofágico.

La *hernia de hiato* se caracteriza por la separación de los pilares diafragmáticos y la protrusión del estómago hacia el tórax a través del agujero que aparece. Las hernias de hiato congénitas se reconocen en lactantes y niños, pero muchas se adquieren en fases posteriores de la vida. La hernia de hiato es sintomática en menos del 10% de los adultos; los síntomas recuerdan a los de la ERGE cuando aparecen, dado que la hernia de hiato puede producir insuficiencia del EEI.

Esofagitis eosinófila

La esofagitis eosinófila es un trastorno crónico de mecanismo inmunitario que cada vez se diagnostica más. Entre los síntomas están la impactación de alimento, y la disfagia en los adultos y la intolerancia alimentaria o síntomas similares a la ERGE en los niños. La característica histológica más importante es la infiltración del epitelio por un gran número de eosinófilos, sobre todo superficialmente (fig. 15.9B) y en localizaciones alejadas de la unión gastroesofágica. Su abundancia ayuda a distinguir la esofagitis eosinófila de la ERGE, la enfermedad de Crohn y otras causas de esofagitis. En la

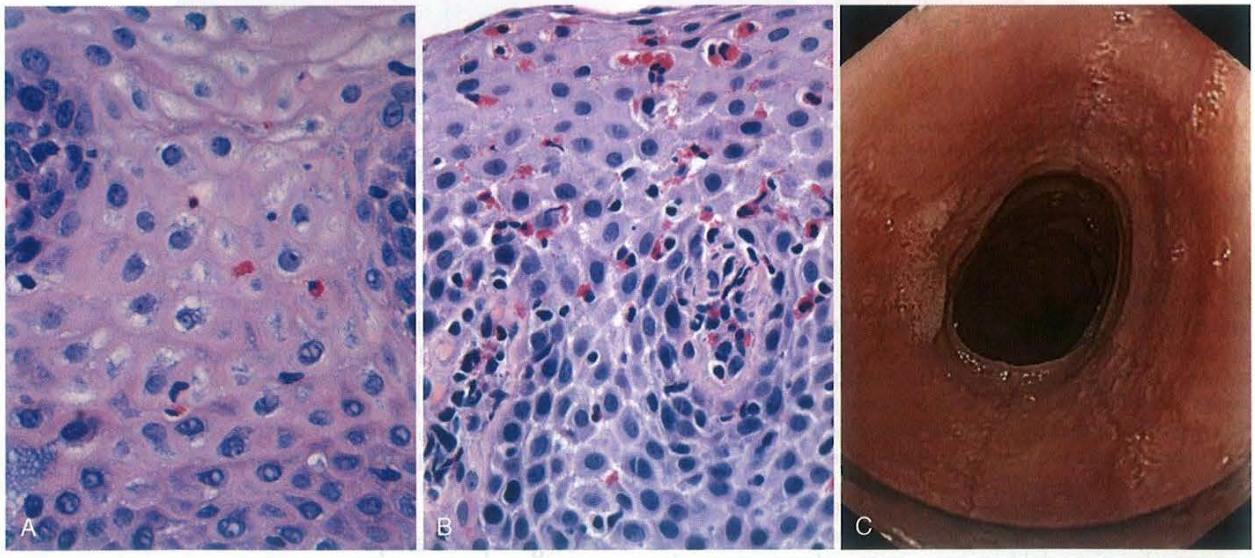


Figura 15.9 Esofagitis. (A) Esofagitis por reflujo con aislados eosinófilos intraepiteliales. (B) Esofagitis eosinófila con numerosos eosinófilos intraepiteliales. (C) La endoscopia muestra anillos circunferenciales en el esófago proximal en este paciente con una esofagitis eosinófila. *(Imagen endoscópica por cortesía del Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

booksmedicos.org

endoscopia, se reconocen anillos claros en la parte superior y media del esófago (fig. 15.9C), lo que ayuda a diferenciar la esofagitis eosinófila de la ERGE. Los pacientes con esofagitis eosinófila típicamente no responden al tratamiento con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones. *La mayoría de los pacientes son atópicos, y muchos padecen una dermatitis atópica, una rinitis alérgica, asma o una eosinofilia modesta periférica.* Los tratamientos consisten en restricciones dietéticas para evitar la exposición a los alérgenos alimentarios, como los presentes en la leche de vaca o los derivados de la soja, así como en la administración de corticoesteroides sistémicos o tópicos.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett es una complicación de la ERGE crónica, caracterizada por la presencia de metaplasia intestinal en la mucosa escamosa esofágica. La incidencia de esófago de Barrett está aumentando; se estima que afecta hasta al 10% de los pacientes con una ERGE sintomática. La enfermedad afecta con más frecuencia a hombres blancos, y suele debutar entre los 40 y los 60 años de edad. La mayor preocupación ante este cuadro es que *aumenta el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de esófago.* Los estudios moleculares sugieren que el epitelio de Barrett puede parecerse genéticamente más al adenocarcinoma que al epitelio esofágico normal, lo que es compatible con la consideración de este trastorno como un precursor directo de cáncer. En concordancia con este dato, se produce *displasia* epitelial, que es una lesión preinvasiva, en el 0,2-1% de las personas con esófago de Barrett por año, y la incidencia aumenta con la duración de los síntomas y con la edad del paciente. Aunque la inmensa mayoría de los adenocarcinomas de esófago se asocian a esófago de Barrett, se debería recordar que la mayor parte de los sujetos que presentan esta entidad nunca desarrollarán un cáncer de esófago.

MORFOLOGÍA

En la endoscopia, el esófago de Barrett aparece a modo de lengüetas o parches de mucosa rojiza aterciopelada que se extienden hacia arriba desde la unión gastroesofágica (fig. 15.10A). Esta mucosa metaplásica alterna con la mucosa escamosa pálida y lisa residual (esofágica) proximalmente y se continúa con la mucosa cilíndrica parda clara (gástrica) en la zona distal (fig. 15.10B y C). Los endoscopios de alta resolución han aumentado la sensibilidad para la detección del esófago de Barrett.

Para poder establecer el diagnóstico de esófago de Barrett, la mayor parte de los expertos exigen que, en la endoscopia, se evidencie la presencia de una mucosa anómala por encima de la unión gastroesofágica, así como la demostración histológica de una metaplasia gástrica o intestinal. La característica que define la metaplasia intestinal característica del esófago de Barrett es la presencia de células caliciformes, que tienen unas vacuolas mucosas definidas, que se tiñen de color azul pálido con H-E y dan al resto del citoplasma la forma de cáliz que les da nombre (v. fig. 15.10C). La displasia se clasifica en bajo o alto grado según criterios morfológicos. El carcinoma intramucoso se caracteriza por la invasión de la lámina propia por células neoplásicas epiteliales.

Características clínicas

El diagnóstico de esófago de Barrett suele alcanzarse por la presencia de síntomas de la ERGE y necesita una endoscopia con biopsia. Se discute cuál es el mejor tratamiento, pero la mayor parte de los clínicos recomiendan una endoscopia de control periódica con biopsia para descartar displasia. La displasia se suele tratar y las lesiones más avanzadas, incluida la displasia de alto grado y el carcinoma intramucoso, siempre

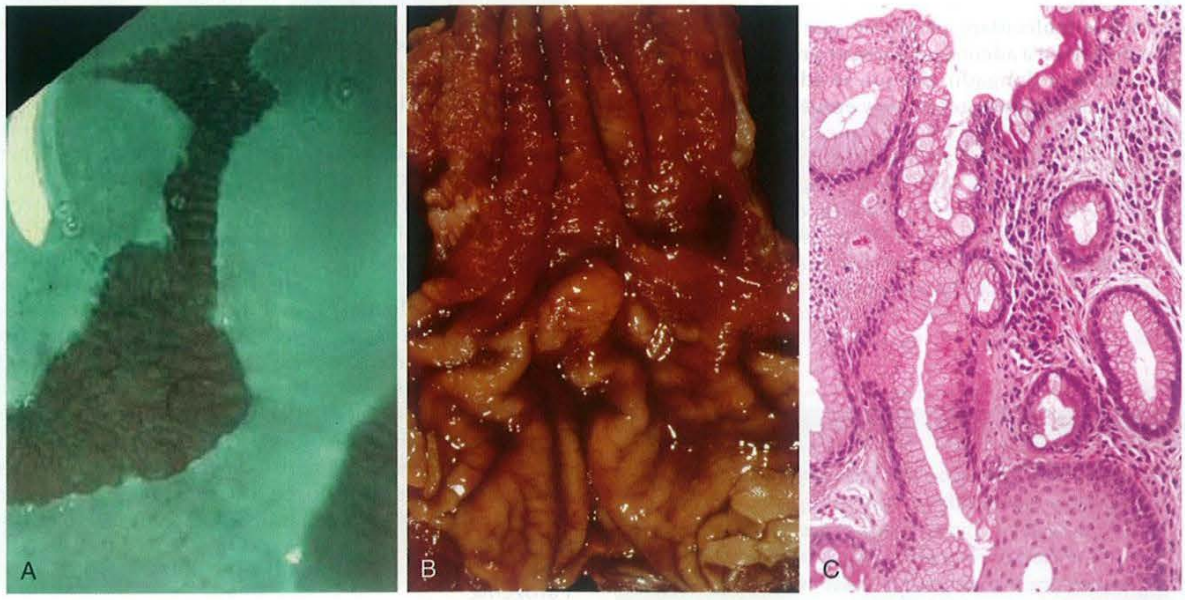


Figura 15.10 Esófago de Barrett. (A) Imagen de banda estrecha de un esófago de Barrett en la endoscopia. Obsérvense los islotes pardos de metaplasia ectópica en el seno de la mucosa escamosa azulada. (B) Imagen macroscópica de un esófago de Barrett (compárese con la figura 15.7C). Solo quedan unas pocas áreas de mucosa escamosa pálida en el seno de una mucosa metaplásica rojiza predominante en el esófago distal. (C) Aspecto histológico de la unión gastroesofágica en el esófago de Barrett. Obsérvese la transición entre la mucosa escamosa esofágica *(abajo a la derecha)* y la mucosa metaplásica con células caliciformes *(arriba)*. *(Imagen endoscópica por cortesía del Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

necesitan tratamiento. Las opciones existentes incluyen la resección quirúrgica *(esofagectomía)*, pero las modalidades más recientes son el tratamiento fotodinámico, la ablación por radiofrecuencia y la mucosectomía endoscópica.

TUMORES ESOFÁGICOS

Dos variantes morfológicas representan la mayor parte de los cánceres de esófago: el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide. A escala mundial, es más frecuente el carcinoma epidermoide, pero la incidencia de adenocarcinoma está aumentando. Otros tumores menos frecuentes no se comentan aquí.

Adenocarcinoma

Típicamente, el adenocarcinoma de esófago aparece sobre un esófago de Barrett y una ERGE de larga evolución. El riesgo de desarrollo de un adenocarcinoma es mayor en los pacientes con una displasia confirmada y en los que fuman, son obesos o que tienen antecedentes de radioterapia. En EE. UU., el adenocarcinoma esofágico se produce, sobre todo, en pacientes caucásicos y muestra una importante diferencia entre sexos, al ser siete veces más frecuente en hombres que en mujeres. Sin embargo, la incidencia varía hasta por un factor de 60 veces a escala mundial y la frecuencia es máxima en los países occidentales, incluidos EE. UU., el Reino Unido, Canadá, Australia y Holanda, y mínima en Corea, Tailandia, Japón y Ecuador. En los países en los que el adenocarcinoma esofágico es más frecuente, la incidencia ha aumentado de forma importante desde 1970, con una rapidez muy superior a la observada en cualquier otro cáncer. En consecuencia, el adenocarcinoma esofágico, que representaba menos del 5% de los cánceres de esófago antes de 1970, en la actualidad supone el 50% de todos los tumores de esta localización en algunos países occidentales, como EE. UU.

Patogenia

Los estudios moleculares sugieren que la progresión del esófago de Barrett a adenocarcinoma se produce en un período de tiempo prolongado, porque se adquieren de forma escalonada alteraciones genéticas y epigénicas. Este modelo está avalado por la observación de que los clones epiteliales identificados en la metaplasia de Barrett sin displasia persisten y acumulan mutaciones durante la progresión a displasia y carcinoma infiltrante. Es frecuente encontrar alteraciones cromosómicas y mutaciones de *TP53* en estadios precoces del adenocarcinoma esofágico. Se cree que alteraciones genéticas adicionales y la inflamación contribuyen a la progresión del tumor.

MORFOLOGÍA

El adenocarcinoma esofágico suele localizarse en el tercio distal del esófago y puede infiltrar el cardias gástrico adyacente (fig. 15.11A). Aunque las lesiones precoces pueden aparecer como placas planas o elevadas en una mucosa intacta, es posible que los tumores tardíos formen grandes masas exofíticas, provoquen una infiltración difusa, o se ulceren e infiltren en profundidad. Con frecuencia, en el examen microscópico, el esófago de Barrett se identifica adyacente al tumor. Los tumores producen mucina y forman glándulas (fig. 15.11B).

Figura 15.11 Adenocarcinoma esofágico. (A) El adenocarcinoma suele ser distal y, como sucede en este caso, afecta, en general, al cardias gástrico. (B) Adenocarcinoma esofágico con presencia de glándulas que crecen adosadas «espalda contra espalda».

Características clínicas

Con más frecuencia, los pacientes se presentan con dolor o dificultad para la deglución, pérdida de peso progresiva, dolor torácico o vómitos. Cuando aparecen los signos y síntomas, normalmente el tumor ha invadido los vasos linfáticos de la submucosa. Como consecuencia del estadio avanzado en que se suele encontrar en el momento en que se establece el diagnóstico, la supervivencia a los 5 años es inferior al 25%. Por el contrario, la supervivencia a los 5 años de los escasos pacientes con un adenocarcinoma limitado a la mucosa o submucosa se aproxima al 80%.

Carcinoma epidermoide

En EE. UU., el carcinoma epidermoide esofágico, típicamente, aparece en adultos mayores de 45 años y afecta cuatro veces más a los hombres que a las mujeres. Entre los factores de riesgo se encuentran el consumo de alcohol, el tabaquismo, la pobreza, las lesiones esofágicas por cáusticos, la acalasia, el síndrome de Plummer-Vinson, el consumo frecuente de bebidas muy calientes y los antecedentes de radioterapia mediastínica. Es casi seis veces más frecuente entre afroamericanos que en caucásicos, una sorprendente disparidad en el riesgo que no se puede justificar por diferencias en la frecuencia de consumo de alcohol o tabaco. La incidencia de carcinoma epidermoide esofágico puede variar más de 100 veces entre los países y dentro de ellos, y es más frecuente en las regiones rurales y poco desarrolladas. Los países con una incidencia máxima son Irán, China Central, Hong-Kong, Argentina, Brasil y Sudáfrica.

Patogenia

La mayor parte de los carcinomas epidermoides de esófago en Europa y EE. UU. se pueden relacionar, al menos de forma parcial, al consumo de alcohol y al tabaquismo, cuyos efectos son sinérgicos para aumentar el riesgo. Sin

booksmedicos.org

embargo, el carcinoma epidermoide esofágico es también frecuente en algunas regiones en las que el consumo de alcohol y tabaco es infrecuente por normas religiosas o sociales. En estas áreas, se sospecha que los factores de riesgo son las deficiencias nutricionales y la exposición a los hidrocarburos policíclicos, las nitrosaminas y otros compuestos mutágenos, como los que aparecen en los alimentos contaminados por hongos. La infección por el VPH es otro factor implicado en el carcinoma epidermoide esofágico en las regiones de alto riesgo, pero no en las de bajo riesgo. La patogenia molecular del carcinoma epidermoide esofágico no se ha definido por completo.

MORFOLOGÍA

En contraste con la localización distal de la mayor parte de los adenocarcinomas, la mitad de los carcinomas epidermoides se localizan en el tercio medio del esófago (fig. 15.12A). El carcinoma epidermoide comienza como una lesión *in situ* en forma de **displasia escamosa.** Las lesiones precoces aparecen como engrosamientos pequeños de color blanquecino-grisáceo a modo de placas. Estas lesiones crecen a lo largo de meses o años hasta generar masas tumorales que pueden ser polipoideas y protruir hacia la luz, hasta llegar a obstruirla. Otros tumores pueden estar ulcerados o provocar una infiltración difusa, y crecen dentro de la pared esofágica, donde pueden provocar engrosamiento, rigidez y estenosis de la luz. Estos cánceres pueden infiltrar las estructuras circundantes, entre las que se encuentran el árbol respiratorio, con la consiguiente neumonía; la aorta, con una hemorragia extremadamente grave, o el mediastino y el pericardio.

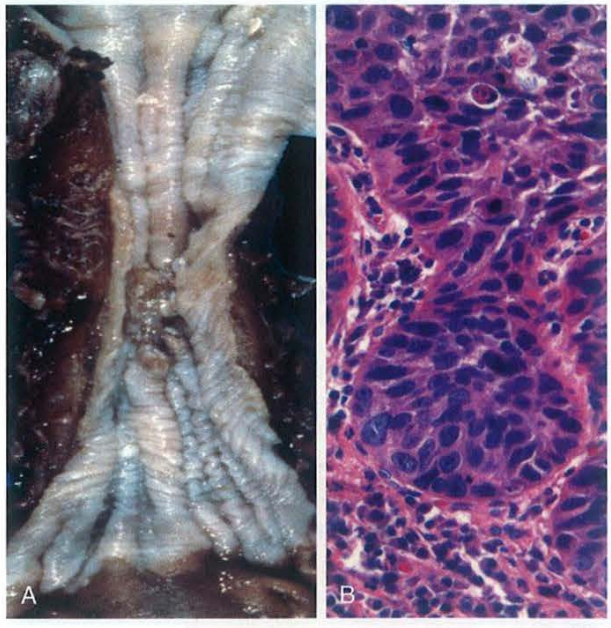


Figura 15.12 Carcinoma epidermoide esofágico. (A) El carcinoma epidermoide suele afectar a la zona media del esófago, donde suele provocar estenosis. (B) Carcinoma epidermoide constituido por nidos de células malignas, que recuerdan parcialmente la organización estratificada del epitelio escamoso.

La mayor parte de los carcinomas epidermoides son bien o moderadamente diferenciados (fig. 15.12B). Independientemente de la histología, los tumores sintomáticos con frecuencia han infiltrado ya la pared esofágica cuando se diagnostican. La rica red de linfáticos submucosos facilita la diseminación circunferencial y longitudinal, y pueden encontrarse nódulos intramurales de tumor a varios centímetros de la masa principal. La localización de las metástasis ganglionares varía en función de la localización del tumor: los cánceres originados en el tercio superior del esófago suelen afectar a los ganglios cervicales, mientras que los localizados en el tercio medio se diseminan a los ganglios mediastínicos, paratraqueales o traqueobronquiales, y los del tercio inferior lo hacen a los ganglios gástricos y celíacos.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del carcinoma epidermoide esofágico comienzan de forma insidiosa y son disfagia, odinofagia (dolor con la deglución) y obstrucción. Igual que sucede en otras formas de obstrucción esofágica, los pacientes se pueden adaptar de forma inconsciente a la progresiva obstrucción modificando la dieta de sólidos a líquidos. Puede producirse una pérdida de peso extrema con debilidad como consecuencia del trastorno de la nutrición y de la caquexia secundaria al tumor. Igual que sucede con el adenocarcinoma, los tumores que se ulceran pueden producir hemorragia y sepsis. En algunos casos, el carcinoma epidermoide del tercio superior y medio del esófago debuta con síntomas causados por la aspiración de alimentos a través de una fístula traqueoesofágica.

El aumento del uso del cribado selectivo mediante endoscopia ha posibilitado realizar un diagnóstico más precoz del carcinoma epidermoide esofágico. La detección temprana es importante, porque la supervivencia a los 5 años es del 75% en los pacientes con un carcinoma epidermoide superficial, pero mucho menor en los tumores más avanzados. La supervivencia a los 5 años sigue siendo de tan solo el 9%.

RESUMEN

ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

- La *obstrucción esofágica* puede ser consecuencia de alteraciones mecánicas o funcionales. Entre las primeras se encuentran defectos del desarrollo, estenosis por fibrosis y tumores.
- La *acalasia*, caracterizada por una relajación incompleta del EEI, un aumento del tono del mismo y aperistaltismo esofágico, es una forma frecuente de obstrucción esofágica de tipo funcional.
- La *esofagitis* puede ser secundaria a una lesión química o infecciosa de la mucosa. Las infecciones son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.
- La causa más frecuente de esofagitis es la *enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*, que se debe distinguir de la *esofagitis eosinófila*.
- El *esófago de Barrett*, que puede aparecer en pacientes con una ERGE crónica, se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago.
- El *carcinoma epidermoide esofágico* se asocia a consumo de alcohol y tabaco, a pobreza, a una lesión esofágica por cáusticos, a acalasia, a tilosis y a síndrome de Plummer-Vinson.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Estómago

Los trastornos gástricos son una causa frecuente de enfermedad clínica y las lesiones más habituales son las inflamatorias y neoplásicas. En EE. UU., los costes derivados de síntomas relacionados con la acidez gástrica suponen casi un tercio de todo el gasto sanitario en procesos digestivos. Además, a pesar de la reducción de la incidencia de cáncer gástrico en ciertas zonas, incluido EE. UU., este tumor sigue siendo una causa importante de muerte a escala mundial.

El estómago se divide en cuatro regiones anatómicas fundamentales: el cardias, el fondo, el cuerpo y el antro. El cardias está revestido, sobre todo, por *células foveolares* secretoras de mucina, que forman unas glándulas poco profundas. Las glándulas antrales son similares, pero contienen células endocrinas, como las *células G*, que liberan gastrina para estimular la secreción luminal de ácido por las *células parietales* en el fondo y el cuerpo gástricos. Las glándulas bien desarrolladas del cuerpo y el fondo también contienen *células principales* que producen y secretan enzimas digestivas, como la pepsina.

GASTROPATÍA Y GASTRITIS AGUDA

La gastritis se produce por una lesión de la mucosa. Cuando aparecen neutrófilos, la lesión se llama *gastritis aguda*. Cuando existe lesión celular y regeneración, pero las células inflamatorias son escasas o faltan por completo, se emplea el término *gastropatía*. Entre los responsables de gastropatía se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol, la bilis y la lesión secundaria al estrés. La erosión aguda de la mucosa o la hemorragia, como las úlceras de Curling o las lesiones secundarias a una alteración del flujo sanguíneo gástrico, por ejemplo, en la hipertensión portal, pueden producir también una gastropatía que típicamente evoluciona a gastritis. El término *gastropatía hipertrófica* se emplea para un grupo específico de trastornos, cuyos ejemplos más importantes son la enfermedad de Ménétrier y el síndrome de Zollinger-Ellison (comentados más adelante).

Tanto la gastropatía como la gastritis aguda pueden ser asintomáticas o producir un grado variable de dolor epigástrico, náuseas y vómitos. En los casos más graves, se puede producir erosión o úlcera mucosa, hemorragia, hematemesis, melenas o, con menos frecuencia, una pérdida masiva de sangre.

Patogenia

La luz gástrica es muy ácida y el pH se aproxima a 1, lo que supone una acidez un millón de veces superior a la de la sangre. Este entorno tan hostil contribuye a la digestión, pero también puede provocar lesiones en la mucosa. Se han desarrollado múltiples mecanismos para la protección de la mucosa gástrica (fig. 15.13). La mucina secretada por las células foveolares de superficie forma una delgada capa de moco, que impide el contacto directo entre las partículas de alimento grandes y el epitelio. La capa mucosa también fomenta la formación de una capa «no agitada» de líquido sobre el epitelio que protege la mucosa; tiene un pH neutro por la secreción de iones bicarbonato por las células del epitelio de superficie. Por último, el rico flujo de la mucosa gástrica tampona de forma eficaz y elimina los protones que retrodifunden hacia la lámina propia. La gastropatía, la gastritis aguda y la gastritis

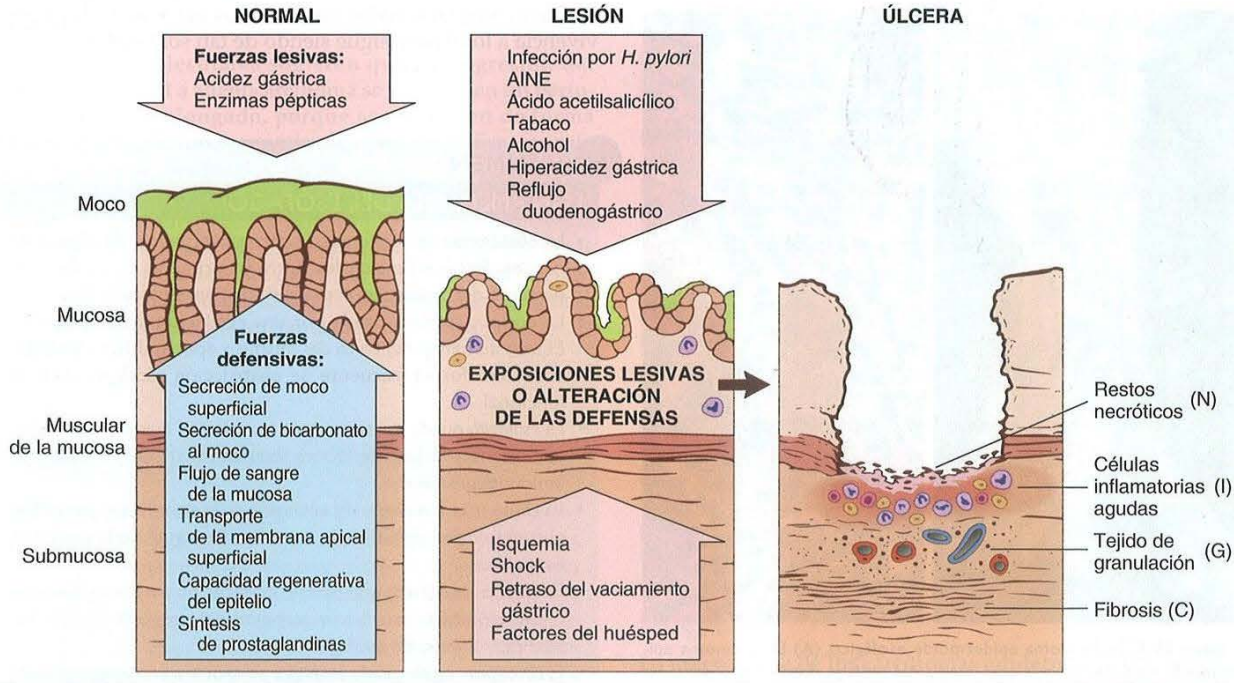


Figura 15.13 Mecanismos de la lesión y protección gástrica. En este diagrama se representa la progresión de las formas más leves de ulceración que pueden asociarse a gastritis aguda o crónica. Entre las úlceras se encuentran capas de restos necróticos *(N)*, inflamación *(I)* y tejido de granulación *(G)*; la cicatrización *(C)*, que se desarrolla con el tiempo, aparece solo en las lesiones crónicas. *AINE*, antiinflamatorio no esteroideo.

booksmedicos.org

crónica pueden aparecer cuando se altera cualquiera de estos mecanismos protectores. Entre las causas fundamentales se incluyen:

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la síntesis dependiente de ciclooxigenasa (COX) de prostaglandinas E2 e I2, que estimulan casi todos los mecanismos defensivos descritos anteriormente, incluida la secreción de moco y bicarbonato, el flujo mucoso y la restitución del epitelio. Aunque COX-1 tiene un papel más importante que COX-2, ambas isoenzimas contribuyen a la protección de la mucosa. Por tanto, aunque el riesgo de que se desarrolle una lesión gástrica por AINE es máximo con los inhibidores no selectivos, como el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno o el naproxeno, los inhibidores selectivos de COX-2, como celecoxib, también pueden producir una gastropatía o gastritis.
- La lesión gástrica asociada a la uremia y que afecta a pacientes con infección por *H. pylori* secretor de ureasa puede deberse a la inhibición de los transportadores gástricos de bicarbonato por los iones amonio.
- Se ha sugerido que una menor secreción de bicarbonato y mucina explica la mayor sensibilidad a la gastritis de los ancianos.
- La hipoxemia y el menor aporte de oxígeno pueden explicar el aumento de la incidencia de gastropatía y gastritis aguda en las grandes alturas.
- La ingesta de sustancias químicas potentes, sobre todo ácidos o básicos, tanto de forma accidental como en intentos de suicidio, produce una grave lesión de la mucosa como consecuencia del daño directo de las células epiteliales y estromales. La lesión celular directa también contribuye a la gastritis inducida por el consumo excesivo de alcohol, el uso de AINE y la radioterapia. Los fármacos que inhiben la síntesis de ADN o el aparato mitótico, incluidos los quimioterápicos, pueden producir lesiones generalizadas de la mucosa por una renovación insuficiente de la mucosa.

MORFOLOGÍA

Puede resultar difícil reconocer histológicamente la gastropatía y la gastritis aguda leve, dado que la lámina propia solo muestra edema leve y una ligera congestión vascular. El epitelio de superficie estará intacto, pero es típica la presencia de hiperplasia de células mucosas foveolares. Los neutrófilos, los linfocitos y las células plasmáticas no llaman la atención.

La presencia de neutrófilos por encima de la membrana basal en contacto con las células epiteliales se considera patológica en todos los tramos del tubo digestivo y significa inflamación activa o, en esta localización, gastritis (en lugar de gastropatía). Se prefiere el término *inflamación activa* en lugar de inflamación aguda en todo el tubo digestivo, dado que puede aparecer inflamación activa en procesos patológicos tanto agudos como crónicos. Cuando la lesión mucosa es más grave, se desarrollan erosiones y hemorragia. La hemorragia puede producir puntos oscuros sobre una mucosa hiperémica. La presencia simultánea de erosión y hemorragia se llama **gastritis hemorrágica erosiva aguda.**

Enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés

La lesión gástrica relacionada con el estrés aparece en pacientes con traumatismos graves, quemaduras extensas, enfermedad intracraneal, cirugía mayor, enfermedades médicas graves y otras causas de estrés fisiológico grave. Más de un 75% de los pacientes críticos desarrollan lesiones gástricas visibles en la endoscopia durante los primeros 3 días de evolución. En algunos casos, las úlceras asociadas reciben nombres específicos por su localización y asociación clínica. Ejemplos de este tipo son:

- Las *úlceras de estrés* afectan a pacientes críticos por shock, sepsis o traumatismos graves.
- Las *úlceras de Curling* se localizan en el duodeno proximal y se asocian a quemaduras o traumatismos graves.
- Las *úlceras de Cushing* se originan en el estómago, el duodeno o el esófago en pacientes con enfermedad intracraneal y se asocian a una elevada incidencia de perforación.

Patogenia

La patogenia de la lesión de la mucosa gástrica asociada al estrés suele vincularse con la isquemia local. Esta puede deberse a una hipotensión sistémica o a la reducción del flujo de sangre por una vasoconstricción esplácnica secundaria al estrés. La regulación al alza y el aumento de la liberación del vasoconstrictor endotelina 1 también contribuyen a la lesión isquémica de la mucosa gástrica, mientras que el aumento de la expresión de COX-2 parece protector. Se cree que las úlceras de Cushing se deben a la estimulación directa de los núcleos vagales con la consiguiente hipersecreción de ácido. La acidosis sistémica también puede contribuir a la lesión mucosa al reducir el pH intracelular de las células mucosas.

MORFOLOGÍA

La lesión de la mucosa gástrica asociada al estrés va desde erosiones poco profundas por daño del epitelio de superficie a lesiones más profundas que atraviesan toda la mucosa. Las úlceras agudas son redondeadas y miden típicamente menos de 1 cm de diámetro. La base de las mismas suele tener un color de pardo a negro por la presencia de eritrocitos extravasados digeridos por ácido. A diferencia de las úlceras pépticas, que se asocian a lesiones crónicas, las úlceras de estrés agudas se localizan en cualquier región del estómago y con frecuencia son múltiples. Se trata de lesiones bien delimitadas y la mucosa adyacente es normal, aunque puede existir una sufusión de sangre hacia la mucosa y submucosa y algo de reacción inflamatoria. No se encuentran cicatrices ni el engrosamiento de los vasos típicos de las úlceras pépticas crónicas. Se produce una cicatrización con reepitelización completa de días a semanas después de la eliminación de los factores lesivos.

Características clínicas

La mayor parte de los pacientes críticos que ingresan en la unidad de cuidados intensivos muestran evidencia histológica de lesión de la mucosa gástrica. Las úlceras se asocian a náuseas, vómitos, melenas y hematemesis con aspecto en «posos de café». El 1-4% de los pacientes con erosiones o úlceras gástricas superficiales desarrollan un sangrado que exige una transfusión. Pueden aparecer otras complicaciones, incluida la perforación. La profilaxis con inhibidores de la bomba de protones puede amortiguar la repercusión de las úlceras de estrés, pero el factor que más condiciona el pronóstico es la gravedad del proceso de base.

GASTRITIS CRÓNICA

La causa más frecuente de gastritis crónica es la infección por el bacilo *Helicobacter pylori*. La *gastritis autoinmunitaria*,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que se asocia típicamente a una atrofia gástrica, representa menos del 10% de los casos de gastritis crónica, aunque es la causa más frecuente en los pacientes no infectados por *H. pylori*. El consumo crónico de AINE es la tercera causa más importante de gastritis en algunas poblaciones, como se comenta más adelante. Otras causas menos frecuentes son la lesión por radioterapia y el reflujo biliar crónico.

Los signos y síntomas asociados a la gastritis crónica son típicamente menos graves, pero más persistentes que los de una gastritis aguda. Pueden aparecer náuseas y molestias abdominales altas, a veces con vómitos, pero la hematemesis es poco frecuente.

Gastritis por *Helicobacter pylori*

El descubrimiento de la asociación entre *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa péptica revolucionó los conocimientos sobre la gastritis crónica. Estos bacilos curvos o espirilados aparecen en las muestras de biopsia gástrica de casi todos los pacientes con úlceras duodenales y la mayor parte de los que tienen úlceras gástricas o gastritis crónica. La infección aguda por *H. pylori* es subclínica en la mayor parte de los casos y es la gastritis crónica la que suele hacer que el paciente consulte al médico. La infección por *H. pylori* suele cursar como una *gastritis antral con aumento de la producción de ácido*. Este aumento del ácido puede provocar una enfermedad ulcerosa péptica duodenal o gástrica.

Aunque la mayor parte de casos de gastritis por *H. pylori* se limitan al antro, en algunos pacientes la infección progresa y afecta al cuerpo y el fondo del estómago, lo que reduce la masa de células parietales y la secreción ácida. La menor producción de ácido provoca una hipergastrinemia, igual que en la gastritis atrófica autoinmunitaria. Además, la extensión de la gastritis al cuerpo y el fondo gástrico provoca metaplasia intestinal y aumento del riesgo de cáncer gástrico.

Epidemiología

En EE. UU., la infección por *H. pylori* se asocia a pobreza, hacinamiento en las viviendas, educación limitada, residencia en áreas con mal saneamiento y ser originario de un país distinto del propio EE. UU. La infección se adquiere típicamente durante la infancia y puede persistir durante toda la vida. La mejora del saneamiento de muchas regiones posiblemente explica por qué las infecciones por este germen son actualmente mucho menos frecuentes entre los jóvenes de lo que eran hace 30 años en el mismo grupo de edad. En EE. UU., la prevalencia de infección por *H. pylori* es mayor entre los afroamericanos y los americanos de origen mexicano. A nivel mundial, la frecuencia de colonización oscila entre menos de un 10% y más del 80% según la edad y algunos factores geográficos y sociales.

Patogenia

Los microorganismos *H. pylori* se han adaptado al nicho ecológico generado por el moco gástrico. Aunque este germen puede invadir la mucosa gástrica, se ignora qué contribución tiene dicha invasión a la patogenia de la enfermedad. Cuatro rasgos determinan la virulencia de *H. pylori:*

- *Flagelos,* que permiten a las bacterias moverse en el moco viscoso.
- *Ureasa,* que genera amoníaco a partir de la urea endógena, de forma que incrementa el pH gástrico local alrededor de los gérmenes y los protege del pH ácido gástrico.
- *Adhesinas,* que aumentan la adherencia de las bacterias a las células foveolares superficiales.
- *Toxinas,* como la que codifica el gen asociado a citotoxina A *(CagA),* que puede estar implicada en el desarrollo de úlceras o cáncer.

Todos estos factores permiten que *H. pylori* provoque un desequilibrio entre las defensas de la mucosa gastroduodenal y las fuerzas lesivas, que superan dichas defensas.

MORFOLOGÍA

Las muestras de biopsia gástrica suelen evidenciar la presencia de *H. pylori* en las personas infectadas (fig. 15.14A). El germen se concentra en el moco que reviste las células epiteliales en las regiones superficial y del cuello. La reacción inflamatoria incluye una serie de neutrófilos en la lámina propia, incluidos algunos que atraviesan la membrana basal, se localizan en el interior del epitelio (fig. 15.14B) y se acumulan en las luces de las fositas gástricas para generar abscesos crípticos. En la lámina propia superficial se observa un gran número de células plasmáticas, a menudo en cúmulos o sábanas, además de muchos linfocitos y macrófagos. Cuando el infiltrado inflamatorio es intenso, los pliegues gástricos pueden engrosarse y parecer lesiones infiltrantes. Es frecuente encontrar agregados linfoides, algunos con centros germinales (fig. 15.14C), lo que representa una forma inducida de **tejido linfoide asociado a la mucosa** (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*), con capacidad de transformación a un linfoma. Puede aparecer también **metaplasia intestinal,** caracterizada por la presencia de células caliciformes y células de absorción cilíndricas (fig. 15.14D), y se asocia a un aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico. *H. pylori* muestra tropismo por el epitelio foveolar gástrico y, en general, no se identifica en los focos de metaplasia intestinal, en la mucosa secretora de ácido del cuerpo gástrico o en el epitelio duodenal. Por ello, la biopsia antral es la prueba de elección para valorar este tipo de gastritis por *H. pylori.*

Características clínicas

Además de la identificación histológica del germen, se han desarrollado una serie de estudios diagnósticos, como una prueba serológica no invasiva que determina anticuerpos frente a *H. pylori,* la determinación del germen en las heces, y la prueba del aliento para determinar las concentraciones de urea, que se basa en que la ureasa bacteriana genera amoníaco. Es posible analizar las muestras de biopsia gástrica con una prueba de ureasa rápida, cultivos bacterianos o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar el ADN bacteriano. El tratamiento eficaz incluye una combinación de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes con gastritis por *H. pylori* suelen mejorar tras ser tratados, aunque pueden producirse recaídas si la erradicación es incompleta o por reinfección.

Gastritis autoinmunitaria

La *gastritis autoinmunitaria* representa menos del 10% de los casos de gastritis crónica. A diferencia de la asociada a *H. pylori,* la gastritis autoinmunitaria suele respetar el antro e induce *hipergastrinemia* pronunciada (tabla 15.2). Este cuadro se caracteriza por:

- Anticuerpos frente a las células parietales y el factor intrínseco, que se pueden detectar en suero y en las secreciones gástricas.
- Reducción de las concentraciones de pepsinógeno I séricas.
- Hiperplasia de las células endocrinas antrales.

booksmedicos.org

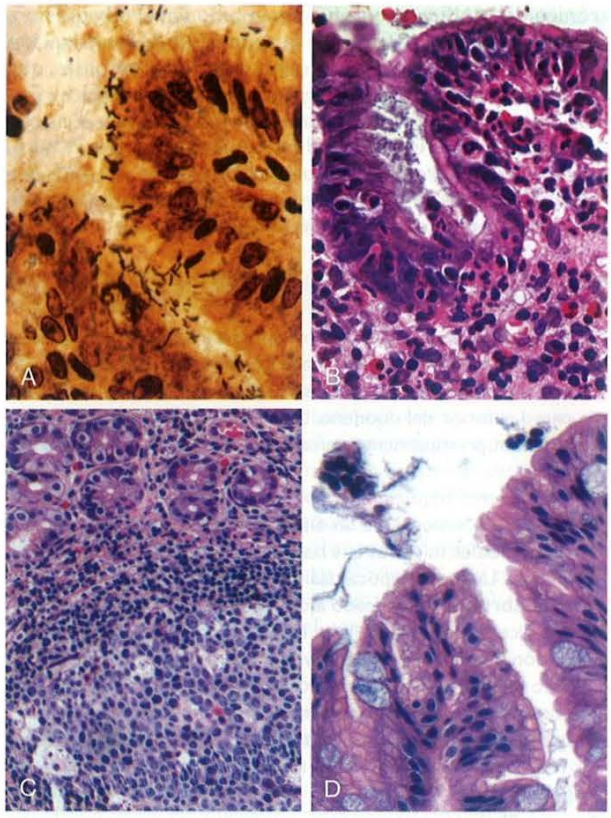


Figura 15.14 Gastritis crónica. (A) Los bacilos de *Helicobacter pylori* de morfología espiral se reconocen mejor con esta tinción de plata de Warthin-Starry. Los gérmenes son abundantes en el moco de superficie. (B) Los neutrófilos son llamativos en el interior del epitelio y en la lámina propia. (C) Agregados linfoides con centros germinales y abundantes células plasmáticas subepiteliales en la lámina propia superficial, que son característicos de la gastritis por *H. pylori*. (D) Se puede desarrollar una metaplasia intestinal, que se reconoce por la presencia de células caliciformes mezcladas con el epitelio foveolar gástrico y que es un factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico.

- Deficiencia de la vitamina B_{12} que produce anemia perniciosa y alteraciones neurológicas.
- Secreción de ácido gástrico disminuida *(aclorhidria)*.

Patogenia

La gastritis autoinmunitaria se asocia a la pérdida de mecanismo inmunitario de las células parietales con la consiguiente reducción de la secreción de ácido y factor intrínseco. La deficiencia de secreción de ácido estimula la liberación de gastrina, lo que provoca hipergastrinemia e hiperplasia de las células G secretoras de gastrina antrales. La carencia de factor intrínseco imposibilita la absorción de vitamina B_{12} en el íleon, lo que provoca una deficiencia de esta vitamina y ocasiona un tipo especial de anemia megaloblástica, llamada anemia perniciosa (v. capítulo 12). Se produce una reducción de la concentración sérica de pepsinógeno I por la pérdida de las células principales. Aunque *H. pylori* puede dan lugar a hipoclorhidria, no se asocia a aclorhidria o anemia perniciosa, dado que las lesiones de las células parietales y principales no es tan grave como en la gastritis autoinmunitaria.

MORFOLOGÍA

La gastritis autoinmunitaria se caracteriza por una **lesión** difusa **de la mucosa oxíntica** (productora de ácido) en el cuerpo y el fondo gástricos. Es típica la ausencia de lesiones en el antro y el cardias y, si aparecen, serán leves. Con la **atrofia difusa,** la mucosa oxíntica corporal y fúndica estará muy adelgazada, y los pliegues se perderán. Pueden aparecer neutrófilos, aunque el infiltrado inflamatorio suele estar constituido por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas; a diferencia de lo que sucede en la **gastritis por *H. pylori,*** la inflamación suele ser profunda y se centra en las glándulas gástricas. La **pérdida de células parietales y principales** puede ser extensa y puede aparecer **metaplasia intestinal.**

Características clínicas

Existen anticuerpos frente a las células parietales y el factor intrínseco en las fases precoces de la enfermedad, pero la deficiencia de vitamina B_{12} y la anemia perniciosa solo se desarrolla en una minoría de pacientes. La mediana de edad al realizar el diagnóstico es de 60 años y se describe un ligero predominio en mujeres. A menudo, la gastritis autoinmunitaria se asocia a otros trastornos autoinmunitarios, pero no guarda relación con alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) específicos.

COMPLICACIONES DE LA GASTRITIS CRÓNICA

Existen tres complicaciones importantes de la gastritis crónica: la enfermedad ulcerosa péptica, la atrofia mucosa y la metaplasia intestinal con displasia. A continuación se analizan todas de forma breve.

Enfermedad ulcerosa péptica

La enfermedad ulcerosa péptica (EUP) se suele asociar a la infección por *H. pylori* o el consumo de AINE. El desequilibrio entre la defensa de la mucosa y las fuerzas lesivas que

Tabla 15.2 Características de las gastritis asociada a *Helicobacter pylori* y autoinmunitaria

Característica	Asociada a *H. pylori*	Autoinmunitaria
Localización	Antro	Cuerpo
Infiltrado inflamatorio	Neutrófilos, células plasmáticas subepiteliales	Linfocitos, macrófagos
Producción de ácido	De aumentada a ligeramente reducida	Reducida
Gastrina	De normal a muy aumentada	Muy aumentada
Otras lesiones	Pólipos hiperplásicos/inflamatorios	Hiperplasia neuroendocrina
Serología	Anticuerpos contra *H. pylori*	Anticuerpos contra las células parietales (H^+,K^+-ATPasa, factor intrínseco)
Secuelas	Úlcera péptica, adenocarcinoma, linfoma	Atrofia, anemia perniciosa, adenocarcinoma, tumor carcinoide
Asociaciones	Bajo nivel socioeconómico, pobreza, residencia en áreas rurales	Enfermedad autoinmunitaria; tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad de Graves

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

producen gastritis crónica (v. fig. 15.13) también produce EUP. En EE. UU., el consumo de AINE se está convirtiendo en la causa más frecuente de úlcera gástrica, dado que la frecuencia de la infección por *H. pylori* está disminuyendo y cada vez se emplean más dosis bajas de ácido acetilsalicílico en una población que está envejeciendo. La EUP puede aparecer en cualquier región del tubo digestivo expuesto al ácido gástrico, pero es más frecuente en el antro y la primera porción del duodeno. Las lesiones pépticas (inducidas por el ácido) pueden afectar al esófago como consecuencia del reflujo del ácido (ERGE) o la secreción de ácido en una mucosa gástrica ectópica. Las lesiones pépticas del intestino delgado también pueden asociarse a una heterotopia gástrica, incluida la existente en el seno del divertículo de Meckel.

Epidemiología

La EUP es frecuente y representa una causa habitual de consulta médica a escala mundial. En EE. UU., motiva el tratamiento de más de 3 millones de personas y genera 190.000 ingresos hospitalarios y 5.000 muertes cada año. El riesgo de desarrollar una úlcera a lo largo de la vida es aproximadamente del 10% en hombres y del 4% en mujeres.

Patogenia

La infección por *H. pylori* y el consumo de AINE son las principales causas de EUP. Más de un 70% de los casos de EUP se asocian a la infección por *H. pylori* y estos individuos suelen desarrollar una EUP sobre una base de gastritis crónica. Dado que solo un 5-10% de los pacientes infectados por *H. pylori* desarrollan úlceras, es probable que algunos factores del huésped, además de la variabilidad en las cepas de *H. pylori*, contribuyan a la patogenia.

El ácido gástrico es fundamental para la patogenia de la EUP. La hiperacidez puede deberse a la infección por *H. pylori*, a la hiperplasia de células parietales y a una respuesta secretora excesiva. También puede influir una inhibición insuficiente de los mecanismos estimuladores, como la liberación de gastrina. Por ejemplo, el *síndrome de Zollinger-Ellison*, caracterizado por múltiples úlceras pépticas en el estómago, en el duodeno e, incluso, en el yeyuno, se debe a la liberación incontrolada de gastrina por un tumor y la consiguiente producción masiva de ácido. Entre los cofactores implicados en el desarrollo de úlceras péptica se encuentran el consumo crónico de AINE, como se ha comentado ya; el tabaquismo, que altera el flujo de sangre y la capacidad de cicatrización de la mucosa, y el uso de altas dosis de corticoesteroides, que suprimen la síntesis de prostaglandinas y alteran la cicatrización. Las úlceras pépticas son más frecuentes en personas con cirrosis alcohólica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo. En estos dos últimos procesos, la hipercalcemia estimula la producción de gastrina y aumenta la secreción de ácido.

MORFOLOGÍA

Las úlceras pépticas son cuatro veces más frecuentes en el duodeno proximal que en el estómago. Las duodenales suelen localizarse a unos pocos centímetros de la válvula pilórica y afectan a la pared anterior del duodeno. Las úlceras pépticas gástricas se encuentran, principalmente, cerca de la unión entre el cuerpo y el antro.

Las úlceras pépticas son solitarias en más del 80% de los pacientes. Las lesiones de un diámetro inferior a 0,3 cm suelen ser superficiales, mientras que las que superan los 0,6 cm son más profundas. La úlcera péptica clásica es un **defecto excavado de forma abrupta** redondeado a ovalado (fig. 15.15A y B). La base de las úlceras pépticas es lisa y limpia como consecuencia de la digestión péptica del exudado, y el estudio histológico muestra un rico tejido de granulación vascular (fig. 15.15C). La hemorragia persistente en la base de la úlcera puede ser origen de una hemorragia que suponga una amenaza para la vida. La **perforación** es una complicación que obliga a intervenir quirúrgicamente de urgencia.

Características clínicas

Las úlceras pépticas son lesiones crónicas recidivantes que afectan, principalmente, a adultos de edad media o a ancianos sin trastornos predisponentes claros, salvo la gastritis crónica. La mayor parte de estas úlceras pépticas se diagnostican porque el paciente refiere *ardor epigástrico o dolor sordo*, aunque un porcentaje no despreciable de sujetos consultan por complicaciones, como *anemia ferropénica, hemorragia franca* o *perforación*. El dolor aparece entre 1 y 3 h después de la comida durante el día, empeora por las noches y se alivia por álcalis

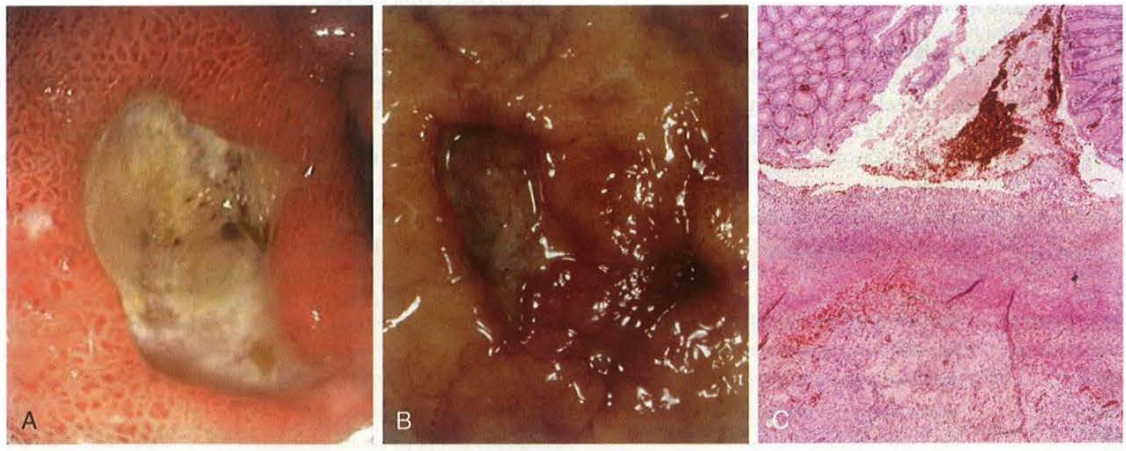


Figura 15.15 Enfermedad ulcerosa péptica. (A) Imagen endoscópica de una úlcera antral asociada al uso de AINE típica. (B) Imagen macroscópica de una úlcera similar que se extirpó por una perforación gástrica, que determinó la aparición de aire libre por debajo del diafragma. Obsérvense los bordes limpios. (C) La base necrótica de la úlcera corresponde a tejido de granulación recubierto de sangre degradada. *(Imagen endoscópica por cortesía del Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

booksmedicos.org

o al comer. Pueden aparecer náuseas, vómitos, flatulencia y eructos. La curación se produce con o sin tratamiento, pero la tendencia a desarrollar úlceras posteriores persiste.

La EUP causa mucha más morbilidad que mortalidad. Antes se empleaban diversas técnicas quirúrgicas para tratar la EUP, pero actualmente los tratamientos se orientan a la erradicación de *H. pylori* con antibióticos y la neutralización del ácido gástrico, en general con inhibidores de la bomba de protones. Estos esfuerzos han reducido mucho la necesidad de tratamiento quirúrgico, que se reserva principalmente para las úlceras con hemorragia no controlable o perforación.

Atrofia mucosa y metaplasia intestinal

La gastritis crónica de larga evolución puede asociarse a metaplasia intestinal, que se caracteriza por la presencia de células caliciformes. Estas se asocian mucho al aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico. Además, la aclorhidria secundaria a la atrofia mucosa gástrica, que se suele asociar a la metaplasia intestinal, permite el sobrecrecimiento de bacterias productoras de nitrosaminas carcinógenas. La metaplasia intestinal secundaria a la gastritis crónica por *H. pylori* puede regresar tras la erradicación del germen.

Displasia

La gastritis crónica expone el epitelio a las lesiones por radicales libres y a los estímulos proliferativos asociados a la inflamación. Con el tiempo, esto puede hacer que se acumulen alteraciones genéticas que produzcan un carcinoma. Las lesiones histológicas *in situ* preinvasivas pueden reconocerse a nivel histológico como displasia, que se caracteriza por variabilidad del tamaño, forma y orientación de las células epiteliales, junto con una cromatina grosera, hipercromatismo y aumento del tamaño nuclear. Estos cambios se solapan con los cambios regenerativos secundarios a la lesión, de los que en ocasiones resulta difícil distinguirlos.

RESUMEN

GASTRITIS AGUDA Y CRÓNICA

- La gastritis es un proceso inflamatorio mucoso. Cuando las células inflamatorias son escasas o no se identifican en absoluto, se puede emplear el término *gastropatía*.
- El espectro de la gastritis aguda va desde una enfermedad asintomática a un dolor epigástrico leve, con náuseas y vómitos. Los factores causales pueden ser cualquier agente o enfermedad que altere la protección de la mucosa gástrica. La gastritis aguda puede evolucionar a una úlcera gástrica.
- La causa más frecuente de gastritis crónica es la infección por *H. pylori*; la mayoría de los casos restantes se asocian AINE, alcohol o *gastritis autoinmunitaria*.
- La gastritis por *H. pylori* típica afecta al antro y se asocia a un incremento de la producción gástrica de ácido.
- La gastritis por *H. pylori* induce el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), que puede originar linfomas B (linfomas MALT).
- La *gastritis autoinmunitaria* provoca atrofia de las glándulas oxínticas del cuerpo gástrico, lo que se traduce en una reducción de la producción de ácido gástrico, con hiperplasia de las células G antrales, aclorhidria y deficiencia de vitamina B_{12}. Es típico encontrar anticuerpos frente a las células parietales y al factor intrínseco.
- Se desarrolla *metaplasia intestinal* en ambos tipos de gastritis crónica y es un factor de riesgo para el desarrollo de displasia y adenocarcinoma gástricos.
- La EUP se puede deber a una gastritis crónica por *H. pylori* y la consiguiente hiperclorhidria o al uso de AINE. Las úlceras pueden aparecer en el estómago o en el duodeno y, en general, cicatrizan cuando se suprime la producción de ácido gástrico, se interrumpen los AINE o se erradica *H. pylori*, si aparece.

PÓLIPOS Y TUMORES GÁSTRICOS

Pólipos gástricos

Los *pólipos* son masas o nódulos que se proyectan por encima de la mucosa circundante y se describen hasta en el 5% de las endoscopias digestivas altas. Los pólipos pueden aparecer como consecuencia de la hiperplasia de células epiteliales o del estroma, por inflamación, ectopia o neoplasia. Aunque el estómago puede ser origen de muchos tipos de pólipos distintos, aquí solo se abordan los hiperplásicos e inflamatorios, los de glándulas fúndicas y los adenomas.

Pólipos inflamatorios e hiperplásicos

Hasta un 75% de todos los pólipos gástricos son *inflamatorios* o *hiperplásicos*. En el estómago, estos pólipos inflamatorios e hiperplásicos representan los extremos opuestos del espectro morfológico de la misma entidad y la diferencia depende exclusivamente de la intensidad de la inflamación. Suelen afectar a personas de entre 50 y 60 años de edad, y aparecen en pacientes con antecedentes de gastritis crónica, que inicia la lesión y la hiperplasia reactiva que provoca el crecimiento del pólipo. Cuando se asocian a gastritis por *H. pylori*, los pólipos pueden resolverse cuando se consigue erradicar la bacteria.

La frecuencia de displasia, que es una lesión precancerosa *in situ*, en los pólipos se correlaciona con su tamaño; se produce un aumento significativo del riesgo en los pólipos que superan 1,5 cm.

Pólipos de las glándulas fúndicas

Los *pólipos de glándulas fúndicas* son esporádicos y también aparecen en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF). Los pólipos asociados a la PAF (pero no los esporádicos) pueden mostrar displasia, pero casi nunca se malignizan. La incidencia de lesiones esporádicas ha aumentado mucho como consecuencia del uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones. Esto posiblemente se debe al aumento de la secreción de gastrina, en respuesta a la reducción del ácido, y la hiperplasia glandular secundaria a la gastrina. Los pólipos de glándulas fúndicas son casi siempre asintomáticos y suelen ser hallazgos incidentales. Estos pólipos bien delimitados se localizan en el cuerpo y el fondo gástrico, suelen ser múltiples y están constituidos por glándulas irregulares quísticas revestidas por células parietales y principales aplanadas.

Adenoma gástrico

Los adenomas gástricos representan hasta el 10% de todos los pólipos gástricos. La incidencia aumenta con la edad y varía entre las distintas poblaciones en paralelo con la de adenocarcinoma gástrico. Los pacientes tienen entre 50 y 60 años, y los hombres se afectan tres veces más que las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mujeres. Los adenomas aparecen casi siempre sobre un fondo de gastritis crónica con atrofia y metaplasia intestinal. Todos los adenomas digestivos tienen displasia epitelial, que puede ser de bajo o de alto grado. El riesgo de desarrollo de adenocarcinoma sobre un adenoma gástrico se relaciona con el tamaño de la lesión y resulta especialmente alto en las lesiones que superan los 2 cm de diámetro. En general, la capacidad de malignización de los adenomas gástricos es muy superior a la de los adenomas del colon. Puede aparecer un carcinoma hasta en el 30% de los adenomas gástricos.

Adenocarcinoma gástrico

El adenocarcinoma es el tumor maligno más frecuente del estómago y representa más del 90% de todos los cánceres gástricos. Los síntomas precoces recuerdan a la gastritis crónica y entre ellos están dispepsia, disfagia y náuseas. En consecuencia, el cáncer suele diagnosticarse en estadios evolucionados cuando se empiezan a realizar pruebas diagnósticas como consecuencia de la aparición de síntomas clínicos, como pérdida de peso, anorexia, alteraciones de los hábitos intestinales, anemia y hemorragia.

Epidemiología

La frecuencia de cáncer gástrico varía mucho según el área geográfica. La incidencia es hasta 20 veces superior en Japón, Chile, Costa Rica y Europa oriental en comparación con Norteamérica, el norte de Europa, África o el sudeste asiático. Los programas de cribado endoscópico masivos han tenido éxito en regiones de alta incidencia, como Japón, donde el 35% de los casos que se detectan *de novo* son *carcinomas gástricos precoces* (es decir, tumores limitados a la mucosa y a la submucosa). Desgraciadamente, estos programas de cribado masivo no son rentables en zonas de menor incidencia, y en Norteamérica y el norte de Europa menos del 20% de los casos se detectan en estadios precoces.

El cáncer gástrico es más frecuente en las clases socioeconómicas bajas y en personas con *atrofia multifocal de la mucosa y metaplasia intestinal.* La EUP no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, pero los pacientes sometidos a una *gastrectomía parcial* por EUP tienen un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar cáncer en el muñón gástrico residual como consecuencia de la hipoclorhidria, el reflujo biliar y la gastritis crónica.

En EE. UU., *la incidencia de cáncer gástrico se ha reducido más del 85% durante el siglo* XX. Se han descrito reducciones similares en otros muchos países occidentales, lo que confirma la importancia de los factores dietéticos y medioambientales. A pesar de esta reducción en la incidencia global de adenocarcinoma gástrico, *la del cáncer de cardias está aumentando.* Esta tendencia posiblemente guarde relación con el aumento de la frecuencia de esófago de Barrett y puede reflejar la mayor prevalencia de obesidad y ERGE crónica.

Patogenia

Los cánceres gástricos son heterogéneos genéticamente, pero comparten algunas alteraciones moleculares. A continuación, se plantean estas anomalías y, después, el papel de la inflamación crónica inducida por *H. pylori,* así como la relación entre un subgrupo de cánceres gástricos y la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

- *Mutaciones:* aunque la mayor parte de los cánceres gástricos no son hereditarios, las mutaciones identificadas en la variante familiar han aportado importantes conocimientos sobre los mecanismos de la carcinogenia en los casos esporádicos. Las mutaciones en la línea germinal de *CDH1,* que codifica la E-cadherina, una proteína implicada en la adhesión entre las células epiteliales, se asocian a cánceres gástricos familiares, en general, de tipo difuso. En comparación, existen mutaciones de *CDH1* aproximadamente en el 50% de los tumores gástricos esporádicos de tipo difuso, mientras que la expresión de la E-cadherina se encuentra reducida de forma drástica en el resto, con frecuencia por la metilación del promotor de *CDH1. Por tanto, la pérdida de la función de E-cadherina parece ser un paso clave en el desarrollo del cáncer gástrico difuso.*
- A diferencia de *CDH1,* los pacientes con PAF, que tienen mutaciones en la línea germinal de los *genes de la poliposis adenomatosa del colon (APC)* tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer gástrico de tipo intestinal. Los cánceres gástricos de tipo intestinal esporádicos se asocian a varias alteraciones genéticas, entre ellas mutaciones adquiridas de la β-catenina, una proteína que se une tanto a la E-cadherina como a la proteína APC; inestabilidad de microsatélites, e hipermetilación de genes, como *TGFβRII, BAX, IGFRII* y *p16/INK4a.* Existen mutaciones de *TP53* en la mayor parte de los cánceres gástricos esporádicos de ambos tipos histológicos.
- *H. pylori:* la gastritis crónica, en general asociada a infección por *H. pylori,* determina el desarrollo y la progresión de los cánceres que pueden ser inducidos por distintas alteraciones genéticas (v. capítulo 6). Igual que sucede en otros muchos tipos de inflamación crónica, la gastritis crónica inducida por *H. pylori* se asocia a un aumento de la producción de proteínas proinflamatorias, como interleucina Iβ (IL-Iβ) y factor de necrosis tumoral (TNF). Por eso no resulta sorprendente que los polimorfismos de los genes que codifican estos factores y potencian la producción de estas citocinas aumenten el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico asociado a gastritis crónica en los pacientes que tienen una infección simultánea por *H. pylori.*
- *Virus de Epstein-Barr (VEB):* aunque *H. pylori* se suele asociar a cáncer gástrico con mayor frecuencia, aproximadamente el 10% de estos adenocarcinomas gástricos se relacionan con una infección por el VEB. Aunque todavía se tiene que definir el papel exacto de este virus en el desarrollo de los adenocarcinomas gástricos, es importante destacar que, con frecuencia, los episomas del VEB presentes en estos tumores son clonales, lo que sugiere que la infección se produjo antes que la transformación neoplásica. Además, las mutaciones de *TP53* son raras en los tumores gástricos positivos para el VEB, lo que es indicativo de que la patogenia molecular de estos cánceres es distinta de la asociada a otros adenocarcinomas gástricos. Morfológicamente, los tumores con presencia del VEB son más proximales y suelen adoptar una morfología difusa con importantes infiltrados linfocíticos.

MORFOLOGÍA

Los adenocarcinomas gástricos se clasifican en función de su localización dentro del estómago, además de por sus características macroscópicas e histológicas. La **clasificación de Lauren,** que divide a los cánceres gástricos en tipo **intestinal** y **difuso,** se correlaciona con distintos patrones de alteraciones moleculares, como ya se ha comentado. Los cánceres de tipo intestinal suelen ser voluminosos (fig. 15.16A) y están constituidos por estructuras glandulares similares a los adenocarcinomas esofágicos o del colon.

booksmedicos.org

El adenocarcinoma de tipo intestinal suele formar un frente de crecimiento amplio expansivo y da lugar a una masa ulcerada o exofítica. Las células neoplásicas contienen, en general, mucina en vacuolas apicales y puede encontrarse abundante mucina en las luces glandulares.

Los cánceres gástricos de tipo difuso crecen de forma infiltrante (fig. 15.16B) y están constituidos por células poco cohesivas, con grandes vacuolas de mucina que expanden el citoplasma y desplazan el núcleo hacia la periferia, dando lugar así a una morfología en **anillo de sello** (fig. 15.16C). Estas células permean la mucosa y la pared gástrica de forma individual o en cúmulos pequeños. En el cáncer gástrico difuso puede ser difícil identificar una masa, pero estos tumores infiltrantes suelen provocar una reacción **desmoplásica,** que determina que la pared gástrica se endurezca y puede inducir un aplanamiento difuso de los pliegues gástricos con un aspecto parietal engrosado y rígido, que explica el aspecto en «bota de cuero» denominado ***linitis plástica.***

Características clínicas

El cáncer gástrico de tipo intestinal predomina en las regiones de alto riesgo y aparece a partir de unas lesiones precursoras, como la displasia y los adenomas. La edad media en el momento de presentación son 55 años y la relación hombre:mujer es de 2:1. Por el contrario, la incidencia de cáncer gástrico de tipo difuso es relativamente uniforme en los distintos países, no se han identificado lesiones precursoras y la enfermedad muestra una incidencia similar en ambos sexos. Es importante destacar que *la reducción de la incidencia de cáncer gástrico solo se ha producido en el de tipo intestinal,* que es el más estrechamente asociado a gastritis atrófica y metaplasia intestinal. En consecuencia, actualmente la incidencia de cánceres gástricos de tipo intestinal y difuso es similar en algunas regiones.

La profundidad de la infiltración y el grado de afectación ganglionar y las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico siguen siendo los indicadores pronósticos más importantes en el cáncer gástrico. La invasión local del duodeno, del páncreas y del retroperitoneo también es característica. Cuando resulta posible, la resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección del adenocarcinoma gástrico. La supervivencia a los 5 años tras la extirpación quirúrgica puede superar el 90% en el carcinoma gástrico precoz, incluso en presencia de metástasis ganglionares. Por el contrario, la supervivencia a los 5 años del cáncer gástrico avanzado sigue siendo inferior al 20%, en gran parte porque los regímenes de quimioterapia actuales tienen un impacto limitado. Esto está cambiando lentamente gracias al tratamiento individualizado. Por ejemplo, los pacientes cuyos tumores sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2 se benefician de fármacos que inhiben la transmisión de señales por esta vía. A pesar de todo, la mayor parte de los cánceres gástricos se diagnostican en estadios avanzados en EE. UU. y la supervivencia global a los 5 años es inferior al 30%.

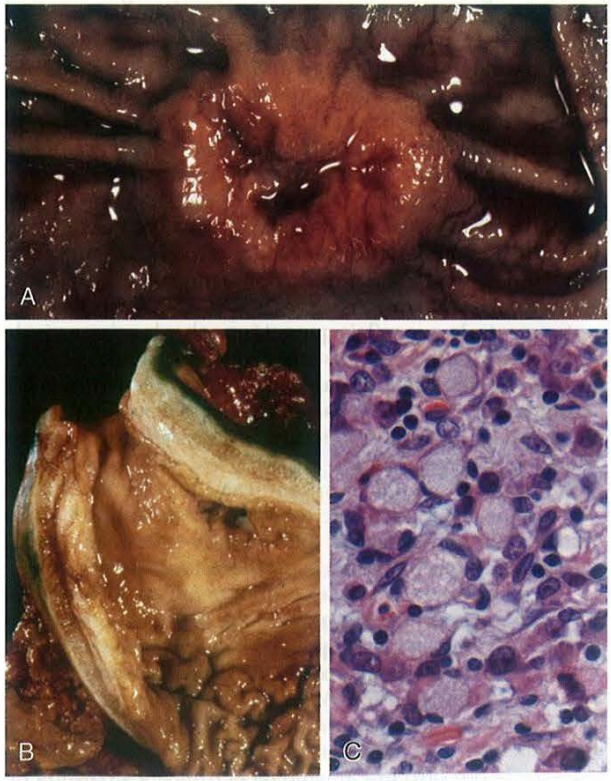


Figura 15.16 Adenocarcinoma gástrico. (A) Adenocarcinoma de tipo intestinal, que ha generado una masa elevada de márgenes abultados y con una ulceración central. Compárese con la úlcera péptica de la figura 15.15A. (B) Linitis plástica. La pared gástrica está muy engrosada y se han perdido parcialmente los pliegues. (C) Células en anillo de sello con grandes vacuolas de mucina citoplásmica y núcleos desplazados hacia la periferia con forma de semiluna.

Linfoma

Aunque los linfomas extraganglionares pueden originarse prácticamente en cualquier tejido, los más frecuentes son el tubo digestivo y, sobre todo, el estómago. En los receptores de trasplantes de órganos y de células madre hematopoyéticas alogénicas el intestino es el origen más habitual de los síndromes linfoproliferativos B positivos para el VEB. Casi el 5% de todos los tumores gástricos malignos son linfomas primarios, entre los cuales el más frecuente es el linfoma B de la zona marginal extraganglionar de comportamiento indolente. En el intestino, estos tumores se suelen llamar linfomas del *MALT* o *MALTomas.* Esta entidad y el segundo linfoma primario intestinal más frecuente en el intestino, que es el linfoma difuso de células grandes B, se describen en el capítulo 12.

Tumor neuroendocrino (carcinoide)

Los tumores neuroendocrinos, también denominados *tumores carcinoides,* se originan en los órganos neuroendocrinos (p. ej., porción endocrina del páncreas) y en los epitelios digestivos con diferenciación neuroendocrina (p. ej., células G). La mayor parte de estos tumores se encuentran en el tubo digestivo y más del 40% afectan al intestino delgado; las siguientes localizaciones por orden de frecuencia son el árbol traqueobronquial y los pulmones. Los tumores neuroendocrinos gástricos pueden asociarse a hiperplasia de células endocrinas, gastritis crónica atrófica y síndrome de Zollinger-Ellison. Estos tumores se llamaron «carcinoides» porque crecen más lentos que los carcinomas. La clasificación más actualizada de la OMS los describe como tumores neuroendocrinos de grado bajo o intermedio. Los tumores neuroendocrinos de alto grado, que se llaman *carcinomas neuroendocrinos,* recuerdan a los carcinomas de células pequeñas pulmonares (v. capítulo 13) y dentro del tubo digestivo son más frecuentes en el yeyuno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

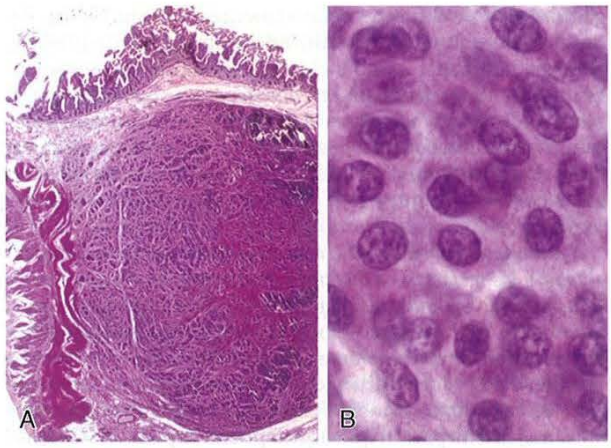


Figura 15.17 Tumor carcinoide digestivo (tumor neuroendocrino). (A) Los tumores carcinoides suelen originar un nódulo submucoso constituido por células tumorales en el seno de un tejido fibroso denso. (B) Imagen de gran aumento que muestra el aspecto inocuo en la citología, característico de los tumores neuroendocrinos. La textura de la cromatina, con agregados finos y gruesos, suele adoptar un patrón llamado en «sal y pimienta». A pesar de este aspecto inocuo, los tumores pueden tener un comportamiento agresivo.

MORFOLOGÍA

Los tumores neuroendocrinos son masas intramurales o submucosas que dan origen a pequeñas lesiones polipoideas (fig. 15.17A). Tienen un aspecto amarillento o pardo e inducen una reacción desmoplásica intensa que puede ocasionar una torsión del intestino, con la consiguiente obstrucción del mismo. El estudio histológico de los tumores neuroendocrinos muestra que están constituidos por islotes, trabéculas, hileras, glándulas o sábanas de células uniformes con escaso citoplasma granular rosado y núcleos de redondeados a ovales moteados (fig. 15.17B).

Características clínicas

La incidencia máxima de los tumores neuroendocrinos se ha registrado en la sexta década de la vida, pero pueden aparecer a cualquier edad. Los síntomas dependen de las hormonas elaboradas. Por ejemplo, el *síndrome carcinoide* se debe a las sustancias vasoactivas secretadas por el tumor que provocan enrojecimiento cutáneo, sudoración, broncoespasmo, dolor abdominal de tipo cólico, diarrea y fibrosis de las válvulas cardíacas del lado derecho. Cuando los tumores están limitados al intestino, las sustancias vasoactivas liberadas son metabolizadas a formas inactivas en el hígado mediante un efecto «de primer paso» similar al que se asocia a la administración de fármacos por vía oral. Por eso, el síndrome carcinoide aparece en menos del 10% de los pacientes y *se asocia de forma importante a la enfermedad metastásica.*

El factor pronóstico más importante de los tumores neuroendocrinos digestivos es la localización:

- Los *tumores neuroendocrinos (carcinoides) del intestino anterior* que afectan al estómago, al duodeno proximal al ligamento de Treitz y al esófago, no suelen producir metástasis y, en general, se curan mediante resección. Algunos tumores neuroendocrinos duodenales poco frecuentes productores de gastrina, que se llaman *gastrinomas,* pueden debutar con síntomas relacionados con un aumento de la producción de ácido, incluido dolor y/o hemorragia por úlceras gastroduodenales, reflujo gastroesofágico refractario y diarrea secundarios a la inactivación de enzimas pancreáticas por el exceso de ácido gástrico.
- Los *tumores neuroendocrinos (carcinoides) del intestino medio* originados en el yeyuno y el íleon suelen ser múltiples y agresivos. En ellos, la profundidad de infiltración local, el tamaño y la presencia de necrosis y mitosis se asocian a mal pronóstico.
- Los *tumores neuroendocrinos (carcinoides) del intestino posterior* originados en el apéndice y en el colon y el recto suelen descubrirse de forma incidental. Los tumores apendiculares pueden aparecer a cualquier edad y casi siempre son benignos. Los tumores rectales tienden a producir hormonas polipeptídicas y pueden manifestarse con dolor abdominal y pérdida de peso. Dado que normalmente se descubren cuando son pequeños, las metástasis de los tumores neuroendocrinos rectales son infrecuentes.

Tumor del estroma gastrointestinal

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es el tumor mesenquimatoso más frecuente en el abdomen y más de la mitad de los casos se originan en el estómago. El estómago puede originar una amplia gama de tumores mesenquimatosos. Muchos reciben el nombre en función del tipo de célula al que más se parecen; por ejemplo, los tumores de músculo liso se llaman *leiomiomas* o *leiomiosarcomas;* los de la vaina nerviosa, *schwannomas,* y los que recuerdan a los cuerpos glómicos en los lechos ungueales y otras localizaciones, *tumores glómicos.* Estos tumores son infrecuentes y no se comentan aquí.

Patogenia

El cambio genético más frecuente en la patogenia de los GIST son mutaciones con ganancia de función del gen que codifica la tirosina cinasa KIT, el receptor del factor de células madre. Aparecen en un 75-85% de todos los GIST. Otro 8% de los GIST tienen mutaciones que activan una tirosina cinasa relacionada, el receptor A del factor de crecimiento epidérmico (PDGFRA). El término *estroma* indica la confusión histórica sobre el origen de este tumor, aunque actualmente se sabe que deriva de las células intersticiales de Cajal o células marcapasos de la muscular propia del tubo digestivo. Por motivos desconocidos, los GIST que contienen mutaciones de *PDGFRA* están sobrerrepresentados en el estómago. Las mutaciones de *KIT* y *PDGFRA* son exclusivas mutuamente, lo que refleja que actúan sobre la misma vía de transducción de señales. Las mutaciones en la línea germinal de estos mismos genes aparecen en los infrecuentes GIST familiares, en los que los pacientes desarrollan GIST múltiples y pueden tener también una hiperplasia difusa de las células de Cajal.

Tanto las mutaciones esporádicas como las de la línea germinal determinan una activación constitutiva de las tirosina cinasas receptoras KIT o PDGFRA y producen señales intracelulares que fomentan la proliferación y supervivencia de las células tumorales (v. capítulo 6). En los GIST que no tienen mutaciones de *KIT* o *PDGFRA* se suelen afectar los genes que codifican los componentes del complejo de la succinato deshidrogenasa mitocondrial (SDH). Estas mutaciones causan la pérdida de función de SDH y aumentan el riesgo de GIST y paraganglioma. Con frecuencia, se hereda uno de los alelos mutantes y la segunda copia del gen se muta o se pierde por otro mecanismo en el tumor. La pérdida de SDH causa una serie de cambios metabólicos, que incluyen un aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno, activación del factor inducido por hipoxia (HIF) y una mayor dependencia de la glucólisis para la producción de ATP, pero no está claro cómo estas alteraciones consiguen la transformación.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los GIST gástricos primarios suelen formar una masa solitaria, bien delimitada y carnosa en la submucosa. Las metástasis pueden dar lugar a múltiples nódulos pequeños a la altura de la serosa o un número menor de nódulos hepáticos; es raro que estos tumores se diseminen fuera del abdomen. Los GIST pueden estar constituidos por **células fusiformes** alargadas delgadas o **células epitelioides** más rechonchas. El marcador diagnóstico más útil es KIT que se detecta con técnicas de inmunohistoquímica en el 95% de los tumores.

Características clínicas

La incidencia máxima de los GIST gástricos sucede alrededor de los 60 años y menos del 10% afectan a individuos menores de 40 años. En general, los GIST son ligeramente más frecuentes en los hombres. Los GIST pequeños pueden detectarse de forma incidental durante las pruebas realizadas para otras molestias digestivas, que son frecuentes. Los GIST grandes pueden debutar con síntomas relacionados con el efecto masa o la úlcera mucosa, como obstrucción intestinal o hemorragia digestiva. La resección quirúrgica completa es el principal tratamiento de los GIST gástricos localizados. El pronóstico depende del tamaño tumoral, la actividad mitótica y la localización, *dado que los GIST gástricos son algo menos agresivos que los originados en el intestino delgado*. Las recidivas o metástasis son infrecuentes en los tumores GIST gástricos menores de 5 cm de diámetro, pero son frecuentes en tumores con actividad mitótica y mayores de 10 cm. Los tumores que son irresecables o metastásicos suelen responder, a veces durante años, a inhibidores de tirosina cinasa activos frente a KIT y PDGFRA, como el imatinib. Por desgracia y al igual que sucede en la leucemia mieloide crónica (v. capítulo 12), al final se produce resistencia frente al imatinib por el crecimiento de subclones que tienen mutaciones adicionales en KIT o PDGFRA. En algunos casos, estos tumores responden a otros inhibidores de tirosina cinasa que conservan la actividad frente a KIT y PDGFRA.

RESUMEN

PÓLIPOS Y TUMORES GÁSTRICOS

- Los *pólipos inflamatorios e hiperplásicos gástricos* son lesiones reactivas asociadas a gastritis crónica. El riesgo de desarrollo de displasia aumenta al hacerlo el tamaño del pólipo.
- Los *adenomas gástricos* se desarrollan asociados a una gastritis crónica y se relacionan de forma especialmente importante con la metaplasia intestinal y la atrofia de la mucosa (glandular). Es frecuente que se origine un adenocarcinoma sobre un adenoma gástrico, por lo que se deben extirpar por completo y vigilarlos para descartar recidivas.
- Los *adenocarcinomas gástricos* se clasifican en función de la localización y del aspecto macroscópico e histológico. Los que tienen un patrón histológico intestinal suelen formar tumores voluminosos y pueden ulcerarse, mientras que los constituidos por células en anillo de sello llenas de moco tienen un patrón de crecimiento infiltrante difuso, que puede engrosar la pared gástrica (linitis plástica) sin dar lugar a una masa definida.
- *H. pylori* es el agente etiológico más frecuente implicado en el adenocarcinoma gástrico, aunque se describen otras asociaciones, como la gastritis crónica atrófica y la infección por el VEB, lo que sugiere que existen distintas vías de transformación neoplásica posibles.
- Los *linfomas gástricos primarios* suelen originarse a partir del tejido linfoide asociado a la mucosa, cuyo desarrollo es inducido por la gastritis crónica.
- Los *tumores neuroendocrinos (carcinoides)* de grado bajo o intermedio pueden desarrollarse a partir de los componentes difusos del sistema endocrino y son más frecuentes en el tubo digestivo, sobre todo en el intestino delgado. Los tumores del intestino delgado suelen ser más agresivos, mientras que los apendiculares casi siempre son benignos.
- El *tumor del estroma gastrointestinal (GIST)* es el tumor mesenquimatoso abdominal más frecuente, suele originarse en el estómago y parece derivar de las células marcapasos benignas, que también llamadas *células intersticiales de Cajal*. La mayor parte de estos tumores presentan mutaciones activadoras de las tirosina cinasas c-KIT o PDGFRA y responden a inhibidores de cinasas.

Intestinos delgado y grueso

El intestino delgado y el colon son las zonas origen de una amplia gama de enfermedades, muchas de las cuales afectan al transporte de nutrientes y agua. Las alteraciones de estos procesos pueden ocasionar malabsorción y diarrea. Los intestinos son también el principal lugar de interacción entre el sistema inmunitario y una amplia gama de antígenos presentes en los alimentos y los microbios intestinales. Los avances recientes han permitido definir la composición y diversidad de la flora intestinal, que en gran parte no se puede cultivar, gracias a los estudios moleculares. Una tendencia frecuente es la asociación de una menor diversidad microbiana con la enfermedad. La flora intestinal también es muy sensible a la dieta, lo que puede explicar en parte la asociación entre la alergia alimentaria y otras enfermedades inducidas por la dieta y alteraciones en la flora microbiana. Por eso, no es sorprendente que el intestino delgado y el colon resulten afectados a menudo por procesos infecciosos e inflamatorios. El colon es el origen más frecuente de neoplasias digestivas en los países occidentales.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Aunque se puede obstruir cualquier zona del tubo digestivo, el intestino delgado es la más afectada porque su luz es relativamente estrecha. En conjunto, las *hernias*, las *adherencias intestinales*, la *invaginación* y los *vólvulos* representan aproximadamente el 80% de las obstrucciones mecánicas (fig. 15.18), mientras que los tumores y el infarto son responsables de la mayor parte de las demás. Entre las manifestaciones clínicas de la obstrucción intestinal se encuentran el dolor y la distensión abdominal, vómitos y estreñimiento. En general, en los casos de obstrucción mecánica o infarto grave es preciso intervenir quirúrgicamente. Los vólvulos y las adherencias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

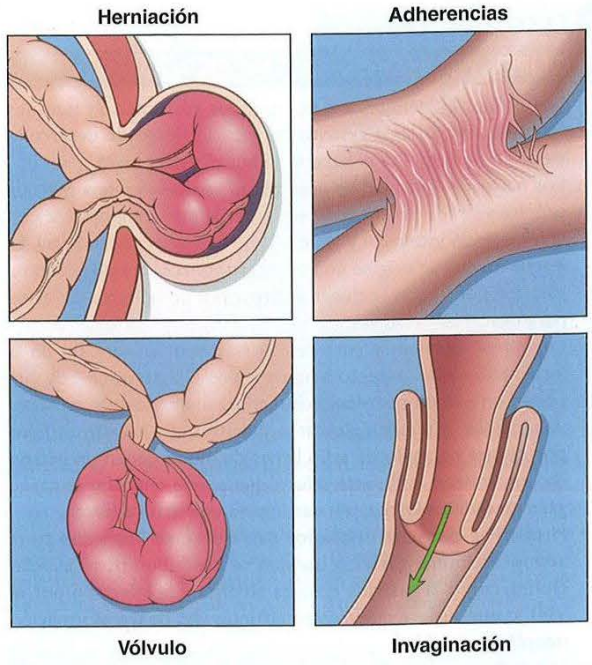


Figura 15.18 Obstrucción intestinal. Las cuatro causas mecánicas fundamentales de obstrucción intestinal son: 1) herniación de un segmento en la región umbilical o inguinal; 2) adherencias entre las asas intestinales; 3) vólvulo, y 4) invaginaciones.

entre las asas intestinales están bien ilustrados en la figura 15.18. A continuación, se comentan de forma breve otras causas de obstrucción.

Invaginación

La invaginación ocurre cuando un segmento del intestino, constreñido por una onda peristáltica, se telescopa hacia el segmento distal inmediato. Cuando queda atrapado, el segmento invaginado se empuja por el peristaltismo y tracciona del mesenterio. La invaginación no tratada puede evolucionar a la obstrucción intestinal, con compresión de los vasos mesentéricos e infarto. *La invaginación es la causa más frecuente de obstrucción intestinal en menores de 2 años de edad.* En general, en estos casos no existe ninguna alteración anatómica de base y el niño está sano. Otros casos se asocian a infecciones víricas o a la vacuna frente al rotavirus y pueden guardar relación con una hiperplasia reactiva de las placas de Peyer, que pueden comportarse como el frente de avance de la invaginación. Los enemas de contraste ayudan en el diagnóstico y también resultan útiles para corregir una invaginación idiopática en niños pequeños y lactantes. Sin embargo, la cirugía es necesaria cuando el punto de inicio de la tracción corresponde a un tumor o masa intraluminal, algo que sucede típicamente en niños mayores o adultos.

Enfermedad de Hirschsprung

La *enfermedad de Hirschsprung* afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 nacidos vivos y se debe a un defecto congénito de la inervación del colon. Puede aparecer aislado o asociarse a otras alteraciones del desarrollo. Es más frecuente en hombres, pero suele ser más grave en mujeres. Los hermanos tienen un riesgo aumentado de desarrollar este trastorno.

Los pacientes típicos son neonatos que no consiguen eliminar el meconio en el período posnatal inmediato y que, posteriormente, sufren estreñimiento obstructivo. Los mayores riesgos para la vida son la enterocolitis, las alteraciones hidroelectrolíticas, la perforación y la peritonitis. La resección quirúrgica del segmento aganglionar con anastomosis entre el colon normal y el recto es eficaz, aunque pueden pasar años hasta que se normalice la función intestinal y los pacientes recuperen la continencia.

Patogenia

El plexo neuronal entérico se desarrolla a partir de células de la cresta neural que migran hacia la pared intestinal durante la embriogenia. La enfermedad de Hirschsprung, también denominada *megacolon aganglionar congénito*, se produce cuando la migración normal de las células de la cresta neural desde el ciego al recto resulta alterada. Esto determina que en un segmento distal del intestino no haya plexo de Meissner en la submucosa ni de Auerbach o mientérico («aganglionosis») y por eso no consigue realizar contracciones peristálticas coordinadas. **Las mutaciones del receptor de tirosina cinasa RET justifican la mayor parte de los casos familiares** y aproximadamente un 15% de los esporádicos. También deben estar implicadas mutaciones de otros genes, incluidos los que modifican la enfermedad, y factores ambientales.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Hirschsprung siempre afecta al recto, pero la longitud del segmento afectado es variable. La mayor parte de los casos se limitan al recto y al sigma, pero los casos graves pueden implicar a todo el colon. La región aganglionar puede tener un aspecto macroscópico normal o contraído, mientras que el colon proximal que conserva una inervación normal puede sufrir una dilatación progresiva como consecuencia de la obstrucción distal funcional (fig. 15.19). Para diagnosticar esta enfermedad debe demostrarse la ausencia de células ganglionares en el segmento afectado.

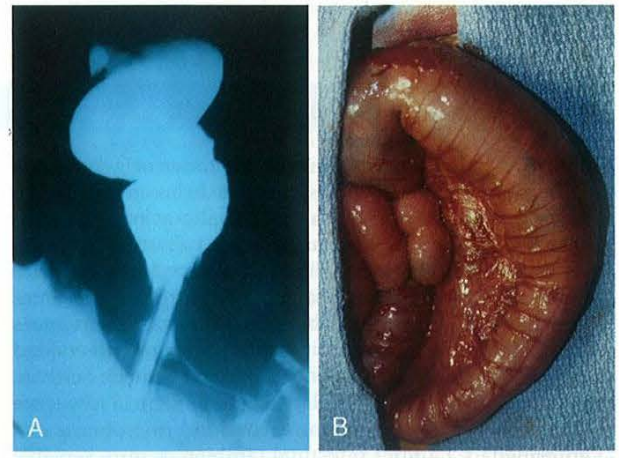


Figura 15.19 Enfermedad de Hirschsprung. (A) Estudio mediante enema de bario preoperatorio en el que se muestra una estenosis rectal *(abajo)* y dilatación del colon sigmoide. En el recto no había células ganglionares, que sí existían en el colon sigmoide. (B) Aspecto del colon sigmoide dilatado durante la cirugía. *(Por cortesía de la Dra. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

booksmedicos.org

Hernia abdominal

Cualquier debilidad o defecto en la pared de la cavidad peritoneal puede provocar la protrusión de una bolsa de peritoneo revestida por serosa, denominada *saco herniario*. Las hernias adquiridas suelen ser anteriores, a través de los conductos inguinal o femoral o del ombligo o en las cicatrices quirúrgicas. Estas plantean problemas porque protruyen las vísceras *(hernia externa)*. Esto sucede, sobre todo, en los casos de hernias inguinales, que suelen tener orificios estrechos y sacos grandes. La estructura que con más frecuencia se hernia son las asas de intestino delgado, aunque también se produce la protrusión de partes del peritoneo o del intestino grueso y cualquiera de ellas puede quedar atrapada. La presión sobre el cuello del saco puede alterar el drenaje venoso y ocasionar estasis y edema. Estos cambios aumentan el volumen del asa herniada, lo que determina un atrapamiento permanente o *incarceración* y, con el tiempo, también se produce compromiso arterial o venoso, o *estrangulamiento* con riesgo de infarto.

RESUMEN

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

- La *invaginación* es la causa más frecuente de obstrucción intestinal en niños menores de 2 años y puede tratarse en general con un enema de bario o de aire.
- La *enfermedad de Hirschsprung* es consecuencia de una alteración en la migración de las células de la cresta neural desde el ciego al recto. Determina una obstrucción funcional.
- Las *hernias abdominales* pueden ser producidas por cualquier debilidad o defecto en la pared de la cavidad peritoneal, como los conductos inguinal y femoral, el ombligo y las cicatrices quirúrgicas.

TRASTORNOS VASCULARES INTESTINALES

La mayor parte del tubo digestivo es irrigado por la arteria celíaca, y por las mesentéricas superior e inferior. Cuando se aproximan a la pared intestinal, estas últimas se expanden a modo de abanico para dar origen a las arcadas mesentéricas. Las interconexiones entre estas arcadas, además de las colaterales originadas en la circulación celíaca proximal y las ilíacas y pudendas distales, permiten que el intestino delgado y el colon toleren una pérdida lenta de la irrigación procedente de una arteria. Por el contrario, el compromiso agudo de cualquier vaso principal puede ocasionar el infarto de varios metros de intestino.

Isquemia intestinal

Las lesiones isquémicas de la pared intestinal van desde un infarto mucoso, que no sobrepasa la capa muscular de la mucosa, a un infarto mural de la mucosa y la submucosa para culminar en el infarto transmural, que afecta a las tres capas de la pared. Aunque los infartos mucosos o murales suelen ser secundarios a una hipoperfusión aguda o crónica, el transmural se relaciona, en general, con una obstrucción vascular aguda. Entre las causas más importantes de obstrucción arterial aguda se encuentran la ateroesclerosis grave (que suele ser llamativa en el origen de los vasos mesentéricos), el aneurisma de aorta, los estadios de hipercoagulabilidad, el uso de anticonceptivos orales y la embolización a partir de vegetaciones cardíacas o ateroma aórtico. Se puede encontrar una hipoperfusión intestinal también en el contexto de insuficiencia cardíaca, shock, deshidratación o cuando se emplean fármacos vasoconstrictores. Las vasculitis sistémicas también pueden ocasionar lesiones en las arterias intestinales. Mientras que la trombosis de las venas mesentéricas puede provocar una isquemia, aunque es poco frecuente. Otras causas son las neoplasias infiltrantes, la cirrosis, la hipertensión portal, los traumatismos o las masas abdominales, que comprimen el drenaje portal.

Patogenia

La gravedad del compromiso vascular, el período de tiempo durante el cual se desarrolla y los vasos afectados son las principales variables que determinan la gravedad de la isquemia intestinal. Las respuestas intestinales frente a la isquemia tienen lugar en dos fases. La lesión inicial por hipoxia aparece cuando se inicia el compromiso vascular y, aunque se producen algunos daños, las células epiteliales intestinales son relativamente resistentes ante una hipoxia temporal. La segunda fase, la lesión por reperfusión, comienza cuando se recupera el riego y se asocia al máximo daño. Aunque los mecanismos subyacentes a la lesión por reperfusión se comprenden de forma incompleta, entre ellos destacan la producción de radicales libres, la infiltración por neutrófilos y mediadores inflamatorios, como el complemento o las citocinas. Dos aspectos de la anatomía vascular intestinal contribuyen también a la distribución de las lesiones isquémicas:

- Las *zonas de penumbra* se refieren a los segmentos intestinales situados al final de la correspondiente irrigación arterial resultan especialmente susceptibles a la isquemia. Estas zonas son el ángulo esplénico, en el que terminan las circulaciones de la arteria mesentérica superior e inferior y, en menor medida, el sigma y el recto, donde culminan las circulaciones mesentérica inferior, pudenda y de la arteria ilíaca. La hipotensión generalizada o la hipoxia pueden ocasionar lesiones localizadas en estos sitios, y se debe incluir la isquemia en el diagnóstico diferencial de las colitis focales en el ángulo esplénico y la zona del rectosigma.
- *Patrones de microvasculatura intestinal.* Los capilares intestinales circulan paralelos a las glándulas, desde las criptas a la superficie, antes de girar como una horquilla en la superficie para drenar en las vénulas poscapilares. Esto determina que el epitelio de superficie sea particularmente susceptible a las lesiones isquémicas. Por este motivo, la atrofia de la superficie epitelial, o incluso su necrosis y desprendimiento, con criptas normales o hiperproliferativas, es una característica morfológica de la isquemia intestinal.

MORFOLOGÍA

A pesar de la mayor susceptibilidad de las zonas de penumbra, el **infarto mucoso y mural** puede afectar a cualquier zona del tubo digestivo, desde el estómago al ano. La afectación suele ser focal y segmentaria, y la mucosa aparece hemorrágica y, con frecuencia, ulcerada. La pared del intestino está engrosada por el edema, que puede afectar a la mucosa o extenderse a la submucosa e, incluso, a la muscular propia. En las formas graves de la enfermedad, se pueden producir cambios patológicos como una hemorragia extensa de la mucosa y submucosa con necrosis, pero, en general, no existe hemorragia serosa ni serositis. Las lesiones son más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

intensas en la trombosis arterial aguda y el **infarto transmural.** Se acumula moco sanguinolento o sangre en la luz. Se produce una necrosis coagulativa de la muscular propia en 1-4 días y puede asociarse a serositis purulenta y perforación.

El examen microscópico de un intestino isquémico muestra **atrofia o descamación del epitelio de superficie** (fig. 15.20A). Por el contrario, las criptas pueden ser hiperproliferativas. Inicialmente no se reconocen infiltrados inflamatorios en la isquemia aguda, pero a las pocas horas de la reperfusión se reclutan neutrófilos. La isquemia crónica se asocia a cicatrices fibrosas de la lámina propia (fig. 15.20B) y, con menos frecuencia, a la formación de estenosis. En las fases agudas de la isquemia, la sobreinfección bacteriana y la liberación de enterotoxinas puede determinar la formación de seudomembranas, que pueden recordar a una colitis seudomembranosa asociada a *Clostridium difficile* (descrita más adelante).

Características clínicas

La isquemia intestinal suele afectar a pacientes ancianos con una enfermedad cardíaca o vascular asociada. Típicamente, el infarto transmural agudo se manifiesta como un dolor abdominal súbito e intenso con hipersensibilidad, que, en ocasiones, se acompaña de vómitos, náuseas, diarrea sanguinolenta o heces con melena franca. Esta presentación puede progresar a shock y colapso vascular en horas como consecuencia de la pérdida de sangre. Los ruidos peristálticos se reducen o desaparecen y el espasmo muscular genera una rigidez en tabla de la pared abdominal. Dado que estos signos físicos se parecen a los observados en otras emergencias abdominales, como la apendicitis aguda, la úlcera perforada y la colecistitis aguda, el diagnóstico de infarto intestinal puede retrasarse o pasar desapercibido, con consecuencias extremadamente graves. Cuando se rompe la barrera mucosa, las bacterias acceden a la circulación y se puede desarrollar una septicemia; en estos casos la mortalidad puede superar el 50%.

La progresión global de la enteritis isquémica depende de la causa subyacente y de la gravedad de las lesiones:

- Los *infartos mucosos y murales* por sí solos pueden no ser mortales. Sin embargo, es posible que evolucionen a un infarto transmural más extenso si no se recupera el riego mediante la corrección de la causa o, en la enfermedad crónica, por el desarrollo de una circulación colateral adecuada.
- La *isquemia crónica* puede enmascararse como una enfermedad inflamatoria intestinal con episodios de diarrea sanguinolenta entremezclados con períodos de cicatrización.

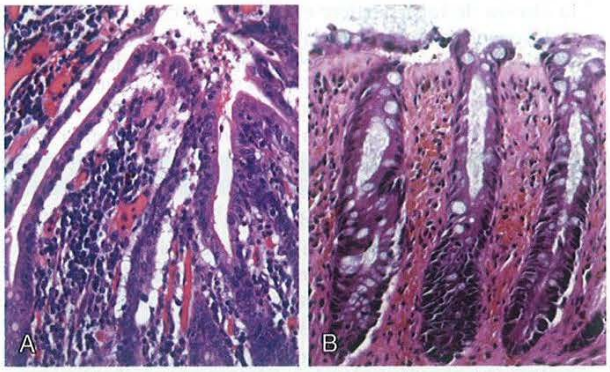


Figura 15.20 Isquemia. (A) Epitelio de las vellosidades intestinales típicamente adelgazado y parcialmente desprendido en una isquemia yeyunal aguda. Obsérvense los núcleos hipercromáticos de las células proliferativas de las criptas. (B) Isquemia crónica del colon con atrofia del epitelio de superficie y fibrosis de la lámina propia.

- La *infección por citomegalovirus (CMV)* produce una enfermedad digestiva isquémica, dado que este virus tiene tropismo e infecta las células endoteliales. La infección por CMV puede ser una complicación del tratamiento inmunodepresor (v. capítulo 9).
- La *enterocolitis por radiación* se produce cuando se irradia el tubo digestivo. Además de las lesiones epiteliales, las vasculares inducidas por radioterapia pueden ser importantes y ocasionar cambios que recuerdan a una isquemia.
- La *enterocolitis necrosante* es un trastorno idiopático de los intestinos delgado y grueso, que puede ocasionar una necrosis transmural. Es la emergencia digestiva adquirida más frecuente en los neonatos, sobre todo los prematuros o de bajo peso al nacimiento. A menudo se asocia al comienzo de la alimentación oral (v. capítulo 7). Aunque la patogenia de la enterocolitis necrosante no está definida, parece que las lesiones isquémicas contribuyen.
- La *angiodisplasia*, caracterizada por unos vasos submucosos y mucosos malformados, es más frecuente en el ciego o el colon derecho y suele debutar después de la sexta década de la vida. Aunque afecta a menos del 1% de la población adulta, *la angiodisplasia es responsable del 20% de los episodios de hemorragia digestiva baja mayor.*

Hemorroides

Las hemorroides son dilataciones de los vasos colaterales anales y perianales que conectan los sistemas venosos cava y porta para aliviar el aumento de la presión venosa en el plexo hemorroidal. Por tanto, aunque las hemorroides son menos graves que las varices esofágicas, la patogenia de ambas lesiones es similar. Son frecuentes y afectan aproximadamente a un 5% de la población general. Los factores predisponentes más habituales son el estreñimiento y el consiguiente esfuerzo defecatorio, que incrementa la presión intraabdominal y venosa, la estasis venosa del embarazo y la hipertensión portal.

Los vasos colaterales del plexo hemorroidal inferior se localizan por debajo de la línea anorrectal y se denominan **hemorroides externas,** mientras que las asociadas a una dilatación del plexo hemorroidal superior en el recto distal se llaman **hemorroides internas.** El estudio histológico de las hemorroides muestra vasos submucosos dilatados y de pared delgada por debajo de la mucosa anal o rectal. Estos vasos sufren traumatismos, lo que provoca hemorragia rectal. Además, pueden trombosarse e inflamarse.

Las hemorroides suelen manifestarse como dolor y hemorragia rectal, sobre todo con presencia de sangre roja brillante en el papel higiénico. Este trastorno puede aparecer como consecuencia de la hipertensión portal, en cuyo caso las implicaciones son ominosas. La hemorragia por hemorroides no suele ser una emergencia médica y entre las opciones terapéuticas están la escleroterapia, la ligadura con banda de goma y la coagulación con infrarrojos. En los casos graves se pueden extirpar quirúrgicamente en un proceso llamado *hemorroidectomía.*

RESUMEN

TRASTORNOS VASCULARES DEL INTESTINO

- La isquemia intestinal puede ser consecuencia de una *obstrucción arterial o venosa.*
- La isquemia intestinal asociada a hipoperfusión es más frecuente en el ángulo esplénico, el sigma y el recto; estas se consideran *zonas de penumbra* en las que terminan dos circulaciones arteriales.

booksmedicos.org

- Las vasculitis sistémicas y las enfermedades infecciosas (p. ej., infección por CMV) pueden ocasionar vasculopatías, que no se limitan al tubo digestivo.
- La angiodisplasia es una causa frecuente de hemorragia digestiva baja en ancianos.
- Las hemorroides son vasos colaterales que se forman en respuesta a la hipertensión venosa.

PROCESOS QUE CURSAN CON DIARREA

La diarrea se define como el aumento de la masa, frecuencia o fluidez de las heces, típicamente con cantidades superiores a 200 g diarios. En los casos graves, el volumen de las heces puede superar 14 l diarios y sin una reanimación con líquido provocaría la muerte. A nivel mundial, las enfermedades diarreicas producen más de 700.000 muertes de niños menores de 5 años, lo que convierte a este cuadro en la segunda causa de muerte más frecuente en este grupo de edad. La diarrea sanguinolenta, dolorosa y de escaso volumen se denomina *disentería*. La diarrea es un síntoma frecuente en muchas enfermedades intestinales, como las infecciones, la inflamación, la isquemia, la malabsorción y las deficiencias nutricionales. Puede dividirse en cuatro categorías fundamentales:

- La *diarrea secretora* se caracteriza por heces isotónicas y persiste durante el ayuno.
- La *diarrea osmótica*, como se observa en la deficiencia de lactasa, se produce por las fuerzas osmóticas ejercidas por los solutos luminales no absorbidos. El líquido de la diarrea tiene una concentración al menos 50 mOsm superior al plasma y este cuadro cede con el ayuno.
- La *diarrea por malabsorción* producida por una absorción inadecuada de los nutrientes se asocia a esteatorrea y cede con el ayuno.
- La *diarrea exudativa* se debe a una enfermedad inflamatoria y se caracteriza por heces purulentas y sanguinolentas y persiste pese al ayuno.

Empezamos comentando la diarrea por malabsorción. Otros trastornos que cursan con diarrea de tipo secretor y exudativo (p. ej., cólera y enfermedad intestinal inflamatoria, respectivamente) se describen en otras secciones.

Diarrea por malabsorción

La malabsorción se manifiesta principalmente como una *diarrea crónica* y se caracteriza por una absorción defectuosa de las grasas, las vitaminas hidro- y liposolubles, las proteínas, los hidratos de carbono, los electrólitos, los minerales y el agua. La malabsorción crónica provoca pérdida de peso, anorexia, distensión abdominal, borborigmos y atrofia muscular. Uno de sus rasgos es la *esteatorrea*, que se caracteriza por unas heces con exceso de grasas, que son típicamente voluminosas, espumosas, amarillentas o de color pajizo y con aspecto graso. *Los trastornos por malabsorción crónicos que más se observan en los países occidentales son la insuficiencia pancreática, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn.* La disfunción entérica ambiental o enteropatía ambiental, que tiene un componente de malabsorción, es importante en algunas comunidades de los países en vías de desarrollo.

La malabsorción se debe a alteraciones en al menos una de las cuatro fases de la absorción de nutrientes:

- *Digestión intraluminal*, durante la cual las proteínas, los hidratos de carbono y las grasa se degradan hasta la forma absorbible.
- *Digestión terminal*, que consiste en la hidrólisis de los hidratos de carbono y los péptidos por las disacaridasas y peptidasas, respectivamente, en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado.
- *Transporte transepitelial*, que permite el transporte de nutrientes, líquidos y electrólitos a través del epitelio del intestino delgado con el consiguiente procesamiento de los mismos.
- *Transporte linfático* de los lípidos absorbidos.

En muchas enfermedades por malabsorción, predomina un defecto de uno de estos procesos, pero, en general, contribuye más de uno (tabla 15.3). En consecuencia, los síndromes por malabsorción suelen parecerse más que distinguirse entre ellos. Los signos y síntomas son diarrea (por malabsorción

Tabla 15.3 Defectos en las enfermedades que cursan con malabsorción o diarrea

Enfermedad	Digestión intraluminal	Digestión terminal	Transporte transepitelial	Transporte linfático
Enfermedad celíaca		+	+	
Esprúe tropical		+	+	
Pancreatitis crónica	+			
Fibrosis quística	+			
Malabsorción primaria de ácidos biliares	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatía autoinmunitaria		+	+	
Deficiencia de disacaridasa		+		
Infección micobacteriana, enfermedad de Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenteritis vírica		+	+	
Gastroenteritis bacteriana		+	+	
Gastroenteritis parasitaria		+	+	
Enfermedad inflamatoria intestinal	+	+	+	

El símbolo + indica que el proceso puede ser anómalo en la enfermedad indicada. Otros procesos normalmente no resultan afectados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los nutrientes y secreción intestinal excesiva), flato, dolor abdominal y pérdida de peso. Una absorción inadecuada de las vitaminas y los minerales puede provocar anemia y mucositis por la deficiencia de piridoxina, folato o vitamina B_{12}; hemorragia por deficiencia de vitamina K; osteopenia y tetania por la deficiencia de calcio, magnesio o vitamina D, o neuropatía por deficiencia de vitamina A o B_{12}. Asimismo, pueden aparecer diversos trastornos endocrinos o cutáneos. La infección por micobacterias, que puede provocar alteraciones en el transporte linfático, se analiza dentro de las causas de diarrea infecciosa en el apartado siguiente.

Fibrosis quística

La fibrosis quística se analiza más detalladamente en otra parte de esta obra (v. capítulo 7). Aquí solo se aborda la malabsorción asociada a fibrosis quística. Las mutaciones del regulador de la conductancia transmembranosa epitelial de la fibrosis quística *(CFTR)* hace que los pacientes con este trastorno tengan defectos en el transporte de ion a nivel intestinal y ductal pancreático. Esta alteración interfiere en la secreción de bicarbonato, sodio y agua, con la consiguiente hidratación luminal inadecuada. El contenido luminal viscoso puede ocasionar un íleo meconial, que afecta hasta al 10% de los recién nacidos con fibrosis quística. Los conductos del páncreas se obstruyen por la presencia de moco denso. Esto provoca una obstrucción, con insuficiente autodigestión crónica del páncreas, lo que culmina en una *insuficiencia pancreática exocrina en más del 80% de los pacientes*. Esto provoca un fallo en la fase intraluminal de la absorción de los nutrientes, que se puede tratar de forma eficaz en la mayor parte de los casos mediante la administración de enzimas por vía oral.

Enfermedad celíaca

La *enfermedad celíaca*, también denominada *esprúe celíaco* o *enteropatía sensible al gluten*, es una enteropatía de mecanismo inmunitario que se activa por la ingesta de cereales con gluten, como trigo, cebada o centeno, por parte de personas con predisposición genética. En los países cuyas poblaciones están constituidas principalmente por caucásicos de origen europeo, la enfermedad celíaca es frecuente, con una prevalencia estimada del 0,5-1%. El tratamiento principal de la enfermedad celíaca consiste en una *dieta exenta de gluten*, que consigue mejorar los síntomas en la mayor parte de los pacientes.

Patogenia

La enfermedad celíaca es una reacción inmunitaria intestinal frente al gluten, la proteína de depósito fundamental en los granos de trigo y otros similares. El gluten es digerido por las enzimas luminales y del borde en cepillo para liberar aminoácidos y péptidos, entre los cuales está un péptido de 33 aminoácidos llamado gliadina, que es resistente a la degradación por las proteasas gástrica, pancreáticas y del intestino delgado (fig. 15.21). La desamidación de la gliadina es producida por la transglutaminasa tisular y, a continuación, puede interaccionar con HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígeno y presentarse a los linfocitos T CD4+. Estos linfocitos T en la lámina propia elaboran citocinas que posiblemente contribuyan a la lesión tisular y la histología típica de la mucosa. A continuación, se produce una respuesta de anticuerpos, que incluye anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular, la gliadina desamidada y frente al endomisio, quizá como consecuencia de la presencia de epítopos con reactividad cruzada, y todos pueden tener utilidad diagnóstica. Se pueden emplear para monitorizar la enfermedad, dado que los títulos disminuyen típicamente a los 3-6 meses de seguir una dieta exenta de gluten. Sin embargo, se sigue discutiendo si estos anticuerpos participan en la patogenia de la enfermedad celíaca o son simples marcadores de activación inmunitaria. Además de linfocitos CD4+, se acumulan linfocitos CD8+, que no son específicos para la gliadina, pero pueden contribuir a la lesión tisular. Se cree que los péptidos de gliadina desamidada inducen la producción en las células epiteliales

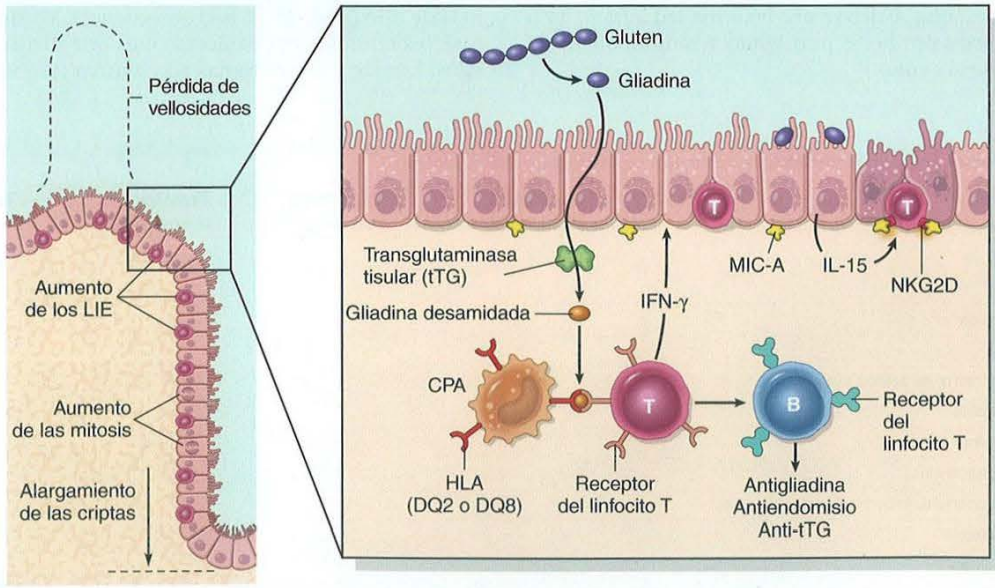


Figura 15.21 Entre las alteraciones morfológicas que pueden aparecer en la enfermedad celíaca se encuentran la atrofia de las vellosidades intestinales, un aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) y proliferación epitelial con alargamiento de las criptas *(izquierda)*. Un modelo de la patogenia de la enfermedad celíaca *(derecha)*. Obsérvese que tanto los mecanismos inmunitarios innatos como los adaptativos participan en las respuestas tisulares frente a la gliadina. Se muestran linfocitos T CD4+ (que producen IFN-γ) en la lámina propia y linfocitos T CD8+ que expresan el receptor de NKG2D entre las células epiteliales. *CPA*, célula presentadora de antígeno.

booksmedicos.org

de la citocina IL-15, lo que a su vez induce la activación y proliferación de los linfocitos CD8+ intraepiteliales, que se hacen citotóxicos y destruyen los enterocitos que expresan MIC-A en la superficie tras ser inducidos por diversos factores estresantes. Esta molécula se reconoce por el receptor NKG2D en los linfocitos T CD8+ activados. Las lesiones provocadas por estos mecanismos inmunitarios pueden incrementar el desplazamiento de los péptidos de gliadina a través del epitelio, cuya desamidación es producida por la transglutaminasa tisular, lo que perpetúa el ciclo de la enfermedad.

Aunque casi todo el mundo ingiere cereales y se expone al gluten y a la gliadina, la mayor parte de las personas no desarrollan una enfermedad celíaca. Por tanto, son factores del huésped los que determinan si se desarrolla este trastorno. De ellos, parece que las proteínas HLA son fundamentales, dado que casi todos los pacientes celíacos son portadores de los alelos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 de clase II. Asimismo, se ha descrito la asociación entre la enfermedad celíaca y otros trastornos inmunitarios, como la diabetes de tipo 1, la tiroiditis o el síndrome de Sjögren.

MORFOLOGÍA

Las muestras de biopsia de la segunda porción del duodeno o del yeyuno proximal, que están expuestas a la máxima concentración de gluten de la dieta, suelen ser diagnósticas en la enfermedad celíaca. La histopatología se caracteriza por un aumento del número de linfocitos T, con **linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas** y **atrofia de las vellosidades** (fig. 15.22). Esta pérdida de superficie de la mucosa y del borde en cepillo debido a la atrofia de las vellosidades posiblemente explique la malabsorción. Además, el aumento de la velocidad de recambio epitelial, que se traduce en un aumento de la actividad mitótica en las criptas, puede limitar la capacidad de los enterocitos absortivos de diferenciarse por completo y expresar proteínas necesarias para la digestión terminal y el transporte transepitelial. Otras características histológicas de una enfermedad celíaca pueden ser un aumento del número de células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos, sobre todo en la parte superior de la lámina propia. Se debería recordar que los linfocitos intraepiteliales y la atrofia vellosa pueden aparecer en otros trastornos, incluidas las enteritis víricas. La combinación de hallazgos histológicos y serológicos es más específica para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Características clínicas

La forma infantil de esta enfermedad, que afecta por igual a ambos sexos, puede debutar con *síntomas clásicos*, de forma característica entre los 6 y los 24 meses de edad (tras introducirse el gluten en la dieta) con irritabilidad, distensión abdominal, anorexia, diarrea, retraso del crecimiento, pérdida de peso o atrofia muscular. Los niños con *síntomas no clásicos* suelen debutar en edades más avanzadas con dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia o estreñimiento. Se describe una lesión cutánea bullosa pruriginosa típica hasta en el 10% de los pacientes, denominada *dermatitis herpetiforme*, y también existe un aumento de la incidencia de *gastritis* y *colitis linfocítica*.

En los adultos la enfermedad celíaca se suele manifestar entre los 30 y los 60 años. Sin embargo, muchos casos escapan de la atención clínica durante mucho tiempo porque tienen una presentación atípica. Algunos pacientes presentan una enfermedad celíaca silente, que se define como serología positiva con atrofia de las vellosidades intestinales, pero sin síntomas, o una enfermedad celíaca latente, que se caracteriza por una serología positiva sin la atrofia mencionada ni síntomas. La enfermedad celíaca del adulto sintomática suele cursar con anemia (por deficiencia de hierro o, en menos casos, de vitamina B_{12} o folato), diarrea, flatulencia y fatiga.

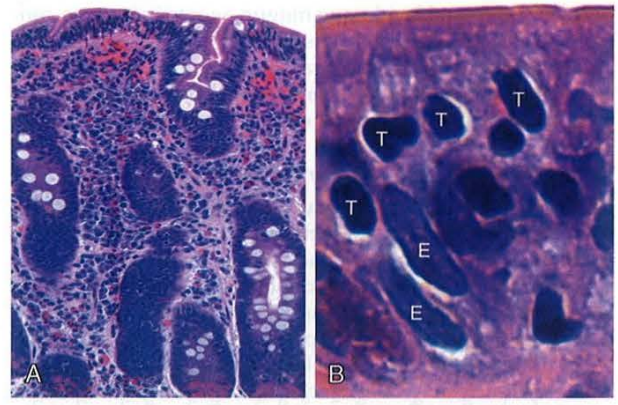


Figura 15.22 Enfermedad celíaca. (A) Los casos avanzados de enfermedad celíaca muestran una pérdida completa o atrofia total de las vellosidades. Obsérvense los densos infiltrados de células plasmáticas en la lámina propia. (B) Infiltración del epitelio de superficie por linfocitos T, que se pueden reconocer por sus núcleos teñidos densamente (marcados con *T*). Compárelos con los núcleos epiteliales alargados y que se tiñen de forma menos intensa (marcados con *E*).

En general, se realizan pruebas serológicas no invasivas antes de la biopsia. Las pruebas más sensibles son la presencia de anticuerpos IgA frente a la transglutaminasa tisular o los anticuerpos IgA o IgG frente a la gliadina desamidada. Los anticuerpos antiendomisio son muy específicos pero menos sensibles que los demás.

Los pacientes con una enfermedad celíaca muestran una frecuencia de malignidad superior a la normal. El cáncer que más habitualmente se relaciona con esta entidad es el *linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía*, un tumor agresivo de linfocitos T intraepiteliales. El *adenocarcinoma de intestino delgado* también es más frecuente en pacientes con enfermedad celíaca. Por eso, cuando se desarrollen síntomas como dolor abdominal, diarrea o pérdida de peso en sujetos que siguen una dieta exenta de gluten estricta, se debe sospechar un cáncer o *esprúe refractario* con pérdida de la respuesta a la dieta sin gluten. Sin embargo, es importante recordar que la causa más frecuente de recidiva de los síntomas es la falta de cumplimiento de la dieta y que la mayor parte de los pacientes celíacos responden bien a las restricciones dietéticas y fallecen por otros motivos.

Disfunción entérica medioambiental

El término *disfunción entérica medioambiental, o enteropatía medioambiental*, alude a un síndrome de retraso del crecimiento y alteración de la función intestinal frecuente en los países en vías de desarrollo, incluidas muchas áreas del África subsahariana, como Zambia; aborígenes de la parte norte de Australia, y algunos grupos de Suramérica o Asia, como los habitantes de las regiones empobrecidas de Brasil, Guatemala, la India y Paquistán. No se debe olvidar la importancia de la disfunción entérica de origen ambiental, que antes se denominaba de forma conjunta *enteropatía* o *esprúe tropical*, dado que se estima que afecta a más de 150 millones de niños a nivel mundial. Aunque la malnutrición posiblemente influye en la patogenia de este trastorno, ni los suplementos alimentarios ni los aportes de vitaminas y minerales consiguen revertirlo por completo. Los brotes repetidos de diarrea que aparecen en los primeros 2-3 años de vida se relacionan de forma estrecha con la enteropatía ambiental,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pero no se ha establecido que ningún agente infeccioso concreto sea la causa de estos episodios de diarrea. Solo se han analizado muestras de biopsia del intestino de unos pocos casos, pero la histología se solapa en algunos aspectos con la enfermedad celíaca grave y la enteritis infecciosa.

Deficiencia de lactasa (disacaridasa)

La deficiencia de lactasa produce una diarrea osmótica porque, cuando no existe, la lactosa con actividad osmótica permanece en la luz. Las disacaridasas (incluida la lactasa) se localizan en la membrana del borde en cepillo apical de las células epiteliales absortivas de la vellosidad. Dado que el defecto es bioquímico, las biopsias, en general, no muestran alteraciones. La deficiencia de lactasa puede ser de dos tipos:

- La *deficiencia congénita de lactasa* es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones del gen que codifica la lactasa. Esta enfermedad es infrecuente y cursa con diarrea explosiva, heces espumosas y acuosas, y distensión abdominal tras la ingesta de leche. Los síntomas desaparecen cuando se interrumpe la exposición a la leche o a los derivados lácteos.
- La *deficiencia adquirida de lactasa* se debe a una regulación a la baja de la expresión del gen de la lactasa y resulta especialmente frecuente entre los nativos americanos, los afroamericanos y los chinos. Esta regulación a la baja de la lactasa tiene lugar en el intestino después de la infancia, quizá como reflejo de que, antes de que se iniciara la producción de leche en granjas animales, la lactasa no era considerada necesaria en la alimentación de los niños cuando dejaban de mamar. En ocasiones, la deficiencia de lactasa adquirida se produce tras una infección entérica vírica o bacteriana.

Abetalipoproteinemia

La abetalipoproteinemia es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la incapacidad de secretar las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Aunque es infrecuente, es un ejemplo de defecto en el transporte transepitelial que induce malabsorción. Las mutaciones de la *proteína de transferencia de los triglicéridos de los microsomas* determinan que los enterocitos no puedan exportar las lipoproteínas ni los ácidos grasos libres. En consecuencia, se produce una acumulación de monoglicéridos y triglicéridos en las células epiteliales. La abetalipoproteinemia debuta en la lactancia y el cuadro clínico lo determinan el retraso del crecimiento, la diarrea y la esteatorrea. La incapacidad de absorber los ácidos grasos esenciales produce deficiencias de las vitaminas liposolubles, y los defectos en los lípidos de las membranas plasmáticas suele provocar unos eritrocitos acantocíticos (acantocitos) en los frotis de sangre periférica.

Colitis microscópica

La *colitis microscópica* incluye dos entidades, la *colitis colágena* y la *colitis linfocítica*. Estas dos enfermedades idiopáticas se manifiestan con diarrea crónica acuosa sin sangre ni pérdida de peso. Habitualmente, en la radiología y la endoscopia no se identifican alteraciones. La colitis colágena, que afecta principalmente a mujeres de edad mediana o ancianas, se caracteriza por la presencia de una densa capa de colágeno subepitelial, con aumento del número de linfocitos intraepiteliales y un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia. Histológicamente, la colitis linfocítica es similar, aunque la capa de colágeno subepitelial tiene un grosor normal y el aumento de los linfocitos intraepiteliales puede ser más importante. La colitis linfocítica se asocia a enfermedad celíaca y otros trastornos autoinmunitarios, como la tiroiditis, la artritis y la gastritis autoinmunitaria o linfocítica.

Enfermedad del injerto contra el huésped

La enfermedad del injerto contra el huésped se produce tras el trasplante de células madres hematopoyéticas alogénicas. En la mayor parte de los casos, el intestino delgado y el colon resultan afectados. Aunque la enfermedad del injerto contra el huésped se debe a las lesiones producidas por los linfocitos T del donante en las células epiteliales del receptor, el infiltrado linfocítico de la lámina propia es típicamente escaso, lo que sugiere que las citocinas secretadas por los linfocitos T pueden ser los principales mediadores de la lesión tisular. La alteración histológica más frecuente es la apoptosis epitelial, sobre todo de las células de las criptas. La enfermedad del injerto contra el huésped intestinal suele cursar como una diarrea acuosa.

RESUMEN

DIARREA POR MALABSORCIÓN

- La diarrea puede ser caracterizada como *secretora, osmótica, por malabsorción* o *exudativa*.
- La malabsorción asociada a fibrosis quística es consecuencia de una *insuficiencia pancreática* (es decir, enzimas digestivas pancreáticas inadecuadas) y de *defectos en la degradación luminal* de los nutrientes.
- La *enfermedad celíaca* es una enteropatía de mecanismo inmunitario que se activa por la ingesta de cereales con gluten. La diarrea por malabsorción de la enfermedad celíaca se debe a la *reducción de la superficie del borde en cepillo* y, posiblemente, a una maduración deficiente de los enterocitos.
- La *deficiencia de lactasa* provoca una *diarrea osmótica* por la incapacidad de degradar o absorber la lactosa.
- La *abetalipoproteinemia* se caracteriza por una incapacidad de secretar lipoproteínas ricas en triglicéridos por un defecto hereditario del transporte transepitelial.
- Las dos formas de colitis microscópica, *colitis colágena* y *colitis linfocítica*, provocan una diarrea crónica acuosa. Los intestinos son normales macroscópicamente y las enfermedades se identifican por sus características histológicas.

Enterocolitis infecciosa

Este problema global es responsable de más de un millón de muertes cada año y provoca más de un 10% de todas las muertes en personas menores de 5 años a nivel mundial. La enterocolitis puede manifestarse con una amplia gama de signos y síntomas, entre los que se encuentran diarrea, dolor abdominal, urgencia, molestias perianales, incontinencia y hemorragia. Las infecciones bacterianas, como las asociadas a *Escherichia coli* enterotoxígena, son responsables con frecuencia, aunque los patógenos más habituales dependen de la edad, del estado nutricional y del estado inmunitario del huésped, además del medio ambiente (tabla 15.4). Por ejemplo, las epidemias de cólera son frecuentes en zonas con una sanidad precaria, como consecuencia de unas medidas de salud pública inadecuadas o como secuela de desastres naturales (p. ej., terremoto de Haití en 2010) o guerras. Las diarreas infecciosas pediátricas, que pueden producir una deshidratación grave con acidosis metabólica, se suelen deber a virus entéricos. La tabla 15.4 resume la epidemiología y las características clínicas de la enterocolitis bacteriana y, a continuación, se describen algunas enterocolitis bacterianas, víricas y parasitarias representativas.

Cólera

Los microorganismos *Vibrio cholerae* son bacterias gramnegativas con forma de coma y producen el cólera, una enferme-

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 15.4 Características de las enterocolitis bacterianas

Tipo de infección	Geografía	Reservorio	Transmisión	Epidemiología	Lugares afectados del tubo digestivo	Síntomas	Complicaciones
Cólera	India, África	Mariscos	Fecal-oral, agua	Esporádica, endémica, epidérmica	Intestino delgado	Diarrea acuosa grave	Deshidratación, alteraciones electrolíticas
Especies de *Campylobacter*	Países desarrollados	Pollos, ovejas, cerdos, ganado vacuno	Aves, leche, otros alimentos	Esporádico; niños, viajeros	Colon	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Artritis, síndrome de Guillain-Barré
Shigelosis	A escala mundial, endémico en países en vías de desarrollo	Ser humano	Fecal-oral, alimentos, agua	Niños, trabajadores migrantes, viajeros, residencias	Colon izquierdo, íleon	Diarrea sanguinolenta	Artritis reactiva, uretritis, conjuntivitis, síndrome hemolítico urémico
Salmonelosis	A escala mundial	Aves, animales de granja, reptiles	Carne, aves, huevos, leche	Niños, ancianos	Colon, intestino delgado	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Septicemia, abscesos
Fiebre entérica (tifoidea)	India, México, Filipinas	Ser humano	Fecal-oral, agua	Niños, adolescentes, viajeros	Intestino delgado	Diarrea sanguinolenta, fiebre	Infección crónica, estado de portador, encefalopatía, miocarditis, perforación intestinal
Especies de *Yersinia*	Norte y centro de Europa	Cerdos, vacas, perros, gatos	Cerdo, leche, agua	Casos agrupados	Íleon, apéndice, colon derecho	Dolor abdominal, fiebre, diarrea	Artritis reactiva, eritema nudoso
Escherichia coli							
Enterotoxígena (ETEC)	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Alimentos o fecal-oral	Lactantes, adolescentes, viajeros	Intestino delgado	Diarrea acuosa grave	Deshidratación, alteraciones electrolíticas
Enteropatógena (EPEC)	A escala mundial	Ser humano	Fecal-oral	Lactantes	Intestino delgado	Diarrea acuosa	Deshidratación, trastornos electrolíticos
Enterohemorrágica (EHEC)	A escala mundial	Generalizado, incluido el ganado vacuno	Ternera, lácteos	Esporádicos y epidémicos	Colon	Diarrea sanguinolenta	Síndrome hemolítico urémico
Enteroinvasora (EIEC)	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Queso, otros alimentos, agua	Niños pequeños	Colon	Diarrea sanguinolenta	Desconocido
Enteroagregante (EAEC)	A escala mundial	Desconocido	Desconocido	Niños, adultos, viajeros	Colon	Diarrea no sanguinolenta, afebril	Mal definido
Colitis seudomembranosa (*C. difficile*)	A escala mundial	Ser humano, hospitales	Los antibióticos permiten que aparezca	Inmunodeprimidos, antibioterapia	Colon	Diarrea acuosa, fiebre	Recidiva, megacolon tóxico
Enfermedad de Whipple	Rural > urbano	Desconocido	Desconocido	Infrecuente	Intestino delgado	Malabsorción	Artritis, enfermedad del SNC
Infección por micobacterias	A escala mundial	Desconocido	Desconocido	Inmunodeprimidos, endémica	Intestino delgado	Malabsorción	Neumonía, infección de otras localizaciones

SNC, sistema nervioso central.

dad que ha sido endémica en el valle del Ganges de la India y Bangladesh durante toda la historia conocida. Este germen se transmite, principalmente, por beber agua contaminada. Sin embargo, también puede encontrarse en los alimentos y es responsable de algunos casos poco frecuentes de enfermedad asociada a marisco. Se observa una marcada variabilidad estacional en la mayor parte de los lugares, debido al rápido crecimiento de las bacterias de tipo *Vibrio* con las temperaturas cálidas. Los únicos reservorios animales son el marisco y el plancton.

Patogenia

Los microorganismos *Vibrio* no son invasivos, pero producen enfermedad porque elaboran una toxina que interfiere en la capacidad de absorción de los enterocitos. Las proteínas de los flagelos, que participan en la motilidad y la inserción, son necesarias para que la colonización bacteriana sea eficiente, y también es importante la implicación de una metaloproteinasa secretada con actividad hemaglutinina para que la bacteria se suelte y pueda ser eliminada a través de las heces. Sin embargo, la responsable de la enfermedad es la *enterotoxina preformada*, la toxina colérica. Esta, constituida por cinco subunidades B que dirigen la endocitosis y una sola subunidad activa A, se lleva al retículo endoplásmico mediante *transporte retrógrado*. Un fragmento de la subunidad A es transportado de la luz del retículo endoplásmico al citosol, donde interacciona con los factores de ribosilación del difosfato de adenosina (ADP) citosólica para ribosilar y activa la proteína G de tipo $G_{s\alpha}$. Esta estimula la adenilato ciclasa, y el consiguiente incremento del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular abre el regulador de la conductancia transmembranosa epitelial de la fibrosis quística (CFTR), que libera iones cloruro hacia la luz. Esto genera un gradiente osmótico, que atrae el agua hacia la luz y provoca una *diarrea secretora* masiva. Es importante recordar que la biopsia mucosa muestra solo unas alteraciones morfológicas mínimas.

Características clínicas

La mayor parte de las personas expuestas están asintomáticas o tienen una diarrea leve. Los pacientes graves presentan una diarrea acuosa de inicio súbito con vómitos tras un período de incubación de 1-5 días. El volumen de la diarrea puede alcanzar 1 l por hora, lo que se traduce en deshidratación, hipotensión, alteraciones electrolíticas, calambres musculares, anuria, shock, pérdida del conocimiento y muerte. La mayor parte de las muertes ocurren durante las primeras 24 h desde la presentación. Aunque la mortalidad del cólera grave alcanza el 50-70% sin tratamiento, la reposición de líquido puede salvar a más del 99% de los pacientes.

Enterocolitis por Campylobacter

***Campylobacter jejuni* es el patógeno bacteriano entérico más frecuente en los países desarrollados y es una causa importante de diarrea del viajero.** La mayor parte de las infecciones se asocian a ingesta de pollo mal cocinado, pero también pueden producirse brotes por el consumo de leche no pasteurizada o agua contaminada.

Patogenia

La patogenia de la infección por *Campylobacter* sigue estando mal definida, pero a ella contribuyen cuatro propiedades principales de virulencia: motilidad, adherencia, producción de toxinas e invasión. Los flagelos permiten que *Campylobacter* se mueva. Esto facilita la adherencia y la colonización, que también son necesarias para que se produzca la invasión mucosa. Algunas cepas de *C. jejuni* elaboran también citotoxinas, que provocan lesiones epiteliales, y una enterotoxina similar a la toxina del cólera. La *disentería*, o diarrea sanguinolenta, se suele asociar a invasión y solo se produce en una minoría pequeña de las cepas de *Campylobacter*. La *fiebre entérica* aparece cuando las bacterias proliferan en el seno de la lámina propia y los ganglios mesentéricos.

La infección por *Campylobacter* puede ocasionar una artritis reactiva, sobre todo en pacientes con HLA-B27. Otras complicaciones extraintestinales, como el eritema nudoso y el síndrome de Guillain-Barré (v. capítulo 22), una parálisis flácida causada por la inflamación de mecanismo autoinmunitario de los nervios periféricos, no se relacionan con el HLA. Por suerte, el síndrome de Guillain-Barré solo se desarrolla en el 0,1% o menos de los pacientes infectados por *Campylobacter*.

MORFOLOGÍA

Las infecciones por ***Campylobacter, Shigella, Salmonella*** y muchas otras infecciones bacterianas, como por ***Yersinia*** y ***E. coli***, inducen una imagen microscópica parecida, denominadas, en conjunto, ***colitis aguda autolimitada.*** El diagnóstico específico se establece principalmente con coprocultivo. La histología de la colitis aguda autolimitada incluye la presencia de llamativos infiltrados de neutrófilos en la lámina propia e intraepiteliales (fig. 15.23A); puede también identificarse **criptitis** (infiltración de las criptas por neutrófilos) y **abscesos crípticos** (criptas con acumulaciones de neutrófilos luminales). La conservación de la estructura de las criptas en la mayor parte de los casos de colitis aguda autolimitada es útil para distinguir estos procesos infecciosos de las enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (fig. 15.23B).

Características clínicas

La ingesta de solo 500 *C. jejuni* puede producir enfermedad tras un período de incubación de hasta 8 días. La principal manifestación es una diarrea acuosa, que puede ser aguda o aparecer tras un pródromo seudogripal y el 15-50% de los pacientes sufren una disentería. Los afectados pueden elimi-

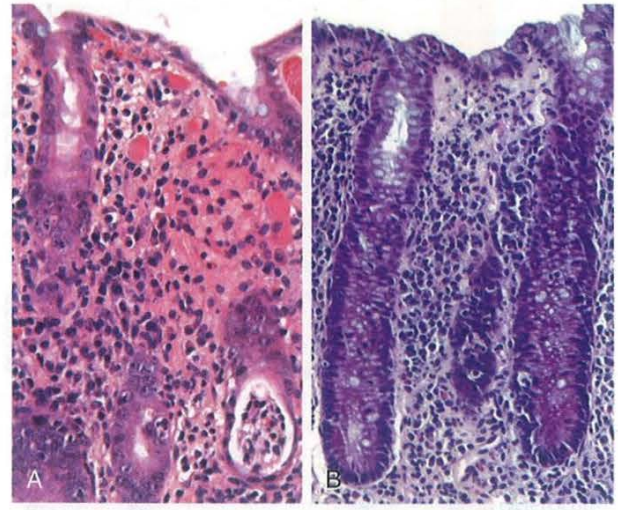


Figura 15.23 Enterocolitis bacteriana. (A) La infección por *Campylobacter jejuni* provoca una colitis aguda autolimitada. Se reconocen neutrófilos en el epitelio de superficie y de las criptas y se observa un absceso críptico *(abajo a la derecha)*. (B) La infección por *Escherichia coli* enteroinvasora es similar a otras colitis agudas autolimitadas. Obsérvese que se mantiene la estructura y la separación normal de las criptas, a pesar de los abundantes neutrófilos intraepiteliales.

booksmedicos.org

nar bacterias durante 1 mes o más después de la resolución clínica. La enfermedad es autolimitada y, en general, no es necesario iniciar antibioterapia.

Shigelosis

***Shigella* son bacilos gramnegativos que no están encapsulados, son inmóviles y se comportan como anaerobios facultativos, responsables de una de las causas más frecuentes de diarrea sanguinolenta.** *Shigella* se transmite con mucha facilidad por vía fecal-oral o mediante la ingesta de agua o alimentos contaminados; *la dosis infectiva es inferior a 100 gérmenes* y en cada gramo de heces se encuentran hasta 10^9 gérmenes durante las fases agudas de la enfermedad.

En EE. UU. y Europa, los niños que acuden a guarderías, los trabajadores inmigrantes, las personas que viajan a países en vías de desarrollo y los ancianos internados en residencias son los que con más frecuencia se afectan. La mayor parte de las infecciones y muertes por *Shigella* ocurren en niños menores de 5 años; en los países en los que este germen es endémico, produce aproximadamente el 10% de todos los casos de diarreas pediátricas y hasta el 75% de las muertes secundarias a diarrea.

Patogenia

***Shigella* es resistente al duro entorno ácido del estómago, lo que explica, en parte, la dosis infectiva tan baja.** Cuando llega al intestino, el germen es captado por las células epiteliales M (micropliegues), que están especializadas en el muestreo y la captación de los antígenos luminales. Tras la proliferación intracelular, las bacterias se escapan hacia la lámina propia. Estas bacterias infectan el epitelio del colon y del intestino delgado a través de las membranas basolaterales, que expresan receptores para las bacterias. Otra alternativa es que, en la luz, los gérmenes *Shigella* modulen de forma directa las uniones estrechas epiteliales para dejar expuestos los receptores bacterianos basolaterales. Este último efecto viene mediado, en parte, por las proteínas de virulencia, algunas de las cuales son inyectadas directamente en el citoplasma del huésped gracias a un sistema de secreción de tipo III. Algunos serotipos de *Shigella dysenteriae* liberan también la toxina Shiga Stx, que inhibe la síntesis de proteínas eucariotas y provoca la muerte de la célula huésped.

MORFOLOGÍA

Las infecciones por *Shigella* son más llamativas en el colon izquierdo, pero el íleon también puede resultar afectado, lo que quizá refleja la abundancia de células M en el epitelio que reviste las placas de Peyer. El aspecto histológico de los casos precoces es similar al que se encuentra en otras colitis agudas autolimitadas. En los casos más graves, la mucosa aparece hemorrágica y ulcerada, y es posible identificar seudomembranas. Dado el tropismo por las células M, quizá puedan encontrarse también úlceras de aspecto aftoso parecidas a las descritas en la enfermedad de Crohn. Se debe tener en cuenta el riesgo de confundir este cuadro con una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, sobre todo cuando se distorsiona la estructura de las criptas.

Características clínicas

***Shigella* provoca una enfermedad autolimitada caracterizada por un cuadro de unos 6 días de evolución de diarrea, fiebre y dolor abdominal.** Tras un período de incubación de 1-7 días, la diarrea acuosa inicial evoluciona a una fase disentérica en aproximadamente el 50% de los pacientes, y los síntomas generales pueden persistir hasta durante 1 mes. En una minoría de los adultos se produce un cuadro subagudo. La antibioterapia acorta la duración del cuadro clínico y reduce el tiempo durante el cual se eliminan gérmenes por las heces, pero los fármacos antidiarreicos están contraindicados, porque pueden prolongar los síntomas al retrasar la eliminación de las bacterias.

Las complicaciones de las infecciones por *Shigella* son poco frecuentes y entre ellas destaca la *artritis reactiva*, una tríada de artritis estéril, uretritis y conjuntivitis, que afecta principalmente a hombres de 20 a 40 años con HLA-B27 positivo. Puede aparecer también un síndrome hemolítico urémico, que, típicamente, se asocia a infección por *Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC)*, también puede ocurrir tras la infección por *Shigella* que secretan la toxina Shiga.

Escherichia coli

Escherichia coli son bacilos gramnegativos que colonizan el tubo digestivo sano; la mayoría no son patógenos, pero un subgrupo de ellos provocan enfermedad en el ser humano. Estos últimos se clasifican según la morfología, el mecanismo patógeno y el comportamiento *in vitro* (v. tabla 15.4). A continuación se resumen los mecanismos patógenos:

- Los *gérmenes* E. coli *enterotoxígenos (ETEC)* son la causa fundamental de la diarrea del viajero y se diseminan por vía fecal-oral. Expresan una toxina termolábil (TL) parecida a la toxina colérica y otra termoestable (TE), que aumenta el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular y que realiza un efecto similar al aumento de AMPc inducido por la TL.
- Los *gérmenes* E. coli *enteropatógenos (EPEC)* se caracterizan por su capacidad de producir lesiones por unión y borramiento (U/B), en las cuales las bacterias se unen de forma estrecha a las membranas apicales de los enterocitos y producen la pérdida local (es decir, el borramiento) de las microvellosidades. Las proteínas necesarias para producir las lesiones U/B se codifican todas en un gran islote de patogenicidad genómico, el locus de borramiento de los enterocitos (LEE). Este locus codifica también un sistema de secreción de tipo III, parecido al de *Shigella*, que inyecta las proteínas efectoras bacterianas en el citoplasma de las células epiteliales. EPEC puede producir diarrea endémica y también brotes de diarrea, sobre todo en niños menores de 2 años.
- Los *gérmenes* E. coli *enterohemorrágicos (EHEC)* se clasifican en serotipos O157:H7 y distintos de O157:H7. Las epidemias de *E. coli* O157:H7 en los países desarrollados se han asociado al consumo de carne de ternera mal cocinada, leche y verduras. Ambos serotipos producen toxinas parecidas a Shiga y pueden provocar disentería. También pueden ocasionar un síndrome hemolítico urémico (v. capítulo 14).
- Los *gérmenes* E. coli *enteroinvasores (EIEC)* se parecen a *Shigella* desde un punto de vista bacteriológico, pero no elaboran toxinas. Invaden las células epiteliales del intestino y provocan una diarrea sanguinolenta.
- Los *gérmenes* E. coli *enteroagregantes (EAEC)* se unen a los enterocitos mediante fimbrias adhesivas. Aunque elaboran TL y una toxina similar a Shiga, las lesiones histológicas son mínimas.

Salmonelosis

Las especies de *Salmonella*, que son miembros de la familia de bacilos gramnegativos llamada *Enterobacteriaceae*, se dividen en *Salmonella typhi*, responsable de la fiebre tifoidea y cepas de *Salmonella* no tifoideas, que provocan gastroenteritis. La infección por *Salmonella* no tifoidea se suele deber a *Salmonella enteritidis*; en EE. UU., se producen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cada año más de un millón de casos con 2.000 muertes. La prevalencia es superior en muchos otros países. La infección es más frecuente en niños pequeños y ancianos, con un máximo de incidencia en primavera y otoño. En general, la transmisión se produce por alimentos contaminados, sobre todo carne cruda o poco cocinada, ave, huevos y leche.

Patogenia

Se necesitan muy pocos gérmenes viables de *Salmonella* para ocasionar la infección, y la ausencia de ácido gástrico, como se encuentra en personas con gastritis atrófica o en los pacientes tratados con fármacos que suprimen la secreción de ácido, reduce todavía más el inóculo necesario. *Salmonella* tiene *genes de virulencia que codifican un sistema de secreción de tipo III,* capaz de transferir las proteínas bacterianas a las células M y los enterocitos. Las proteínas transferidas activan las guanosina trifosfatasas (GTPasas) Rho de las células huésped, de forma que activan el reordenamiento de la actina y la captación de las bacterias en los fagosomas, donde las mismas pueden crecer. A continuación, *Salmonella* secreta una molécula que induce la liberación por parte del epitelio de una quimiotaxina eicosanoide, que atrae a los neutrófilos hacia la luz y potencia la lesión de la mucosa. Los coprocultivos son clave para el diagnóstico.

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea, también conocida como *fiebre entérica,* se debe a *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi.* Afecta hasta a 30 millones de individuos en todo el mundo cada año. La infección por *S. typhi* es más frecuente en regiones endémicas, en las que se suelen afectar niños y adolescentes. Por el contrario, *S. paratyphi* predomina en viajeros y pacientes que viven en países desarrollados. Las personas son el único reservorio de *S. typhi* y *S. paratyphi,* y la transmisión tiene lugar de persona a persona o a través de alimentos o agua contaminada. La colonización de la vesícula biliar se puede asociar a cálculos y a un estado de portador crónico. La infección aguda se asocia a anorexia, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos y diarrea sanguinolenta, a la que sigue una corta fase asintomática y, a continuación, bacteriemia y fiebre con síntomas seudogripales. Durante esta fase, la detección de los gérmenes en el hemocultivo permite realizar antibioterapia y evita la progresión de la enfermedad. Los cultivos son positivos en un 90% de los casos durante la fase febril. Sin este tratamiento, la fase febril se sigue de otra de hasta 2 semanas de duración con fiebre elevada con hipersensibilidad abdominal que puede recordar a una apendicitis. Se encuentran *manchas rosadas,* unas lesiones maculares papulosas y eritematosas pequeñas, en el tórax y el abdomen. La diseminación sistémica puede ocasionar *complicaciones extraintestinales,* como encefalopatía, meningitis, convulsiones, endocarditis, miocarditis, neumonía y colecistitis. Los pacientes con drepanocitosis muestran una especial susceptibilidad a desarrollar osteomielitis por *Salmonella.*

Igual que *S. enteritidis, S. typhi* y *S. paratyphi* son captados por las células M y, posteriormente, engullidos por las células mononucleadas del tejido linfoide subyacente. Por eso, en esta infección se produce una hiperplasia de las placas de Peyer del íleon terminal y da lugar a unas elevaciones a modo de meseta de hasta 8 cm de diámetro. La descamación de la mucosa provoca úlceras ovaladas que se orientan siguiendo el eje mayor del íleon. Sin embargo, a diferencia de *S. enteritidis, S. typhi* y *S. paratyhpi* se pueden diseminar por vía linfática y hematógena. Esto provoca una hiperplasia reactiva de los ganglios de drenaje, en los que se acumulan los fagocitos que contienen bacterias. Además, el bazo está aumentado de tamaño y blando, y presenta una pulpa roja pálida, obliteración de las marcas foliculares y una llamativa hiperplasia fagocítica. Se pueden encontrar pequeños focos distribuidos al azar de necrosis parenquimatosa con agregados de macrófagos, denominados *nódulos tifoideos,* en el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos. El diagnóstico definitivo depende de la positividad del hemocultivo. Las pruebas serológicas tienen una utilidad limitada, sobre todo en áreas endémicas, salvo que se puedan demostrar incrementos en los títulos de anticuerpos.

Colitis seudomembranosa

La colitis seudomembranosa, que en general se debe a *C. difficile,* se denomina también *colitis asociada a antibióticos* o *diarrea asociada a antibióticos.* Aunque la diarrea asociada a antibióticos puede deberse también a otros gérmenes, como *Salmonella, C. perfringens* de tipo A o *Staphylococcus aureus,* solo *C. difficile* puede ocasionar colitis seudomembranosa. Parece que la alteración de la flora del colon normal por los antibióticos permite el sobrecrecimiento de *C. difficile.* Casi cualquier antibiótico puede producir este cuadro y el factor más importante de esta enfermedad es la frecuencia de uso y el efecto sobre la flora del colon. Las toxinas liberadas por este germen determinan la ribosilación de GTPasas pequeñas, como Rho, lo que conduce a la rotura del citoesqueleto epitelial, con pérdida de la barrera de uniones estrechas, liberación de citocinas y apoptosis.

MORFOLOGÍA

La colitis asociada a *C. difficile* completamente desarrollada se asocia a la formación de **seudomembranas** (fig. 15.24A), que están constituidas por una capa adherente de células inflamatorias y restos celulares en los focos de lesión de la mucosa del colon. El epitelio de superficie aparece denudado y la lámina propia de superficie alberga un denso infiltrado de neutrófilos con ocasionales trombos de fibrina en los capilares. Las criptas dañadas están distendidas por un exudado mucopurulento que «erupciona» hacia la superficie, de forma que recuerda a un volcán (fig. 15.24B).

Características clínicas

Además de la exposición a antibióticos, entre los factores de riesgo para el desarrollo de la colitis asociada a *C. difficile* se

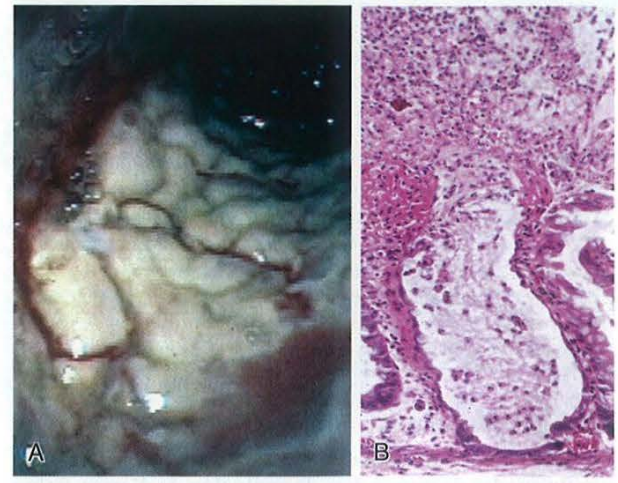


Figura 15.24 Colitis por *Clostridium difficile.* (A) El colon aparece revestido por unas seudomembranas pardas constituidas por neutrófilos, células epiteliales muertas y restos inflamatorios (imagen endoscópica). (B) Patrón típico con aparición de los neutrófilos desde una cripta, que recuerda a una erupción volcánica.

booksmedicos.org

encuentran la edad avanzada, la hospitalización y la inmunodepresión. Este germen es especialmente prevalente en los hospitales; hasta el 20% de los adultos ingresados están colonizados por *C. difficile* (una frecuencia 10 veces superior a la descrita en la población general), aunque la mayor parte de los pacientes colonizados no sufren enfermedad. Los individuos con una colitis asociada a *C. difficile* suelen presentar diarrea acuosa y dolor cólico abdominal; en los casos más graves puede aparecer deshidratación, fiebre y leucocitosis. Pueden identificarse leucocitos en las heces, así como sangre oculta, pero es rara la presencia de sangre franca. El diagnóstico de colitis asociada a *C. difficile* se suele establecer mediante la detección de la toxina de *C. difficile*, más que mediante el cultivo, y es confirmado por los hallazgos histopatológicos característicos. En general, el tratamiento con metronidazol o vancomicina es eficaz, pero cada vez son más frecuentes las cepas de *C. difficile* resistentes a antibióticos e hipervirulentas y la infección puede reaparecer en los pacientes de riesgo. Trabajos recientes sugieren que el trasplante de microbios fecales podría recuperar la flora normal y conseguir una curación a largo plazo, sobre todo en pacientes con enfermedad recidivante.

Infección por micobacterias

Las micobacterias, como *M. tuberculosis, M. bovis* y *M. avium*, pueden afectar el tubo digestivo, de forma primaria o como parte de una infección diseminada. La tuberculosis digestiva es infrecuente en los países occidentales, salvo en inmunodeprimidos. En estos casos, la causa más frecuente es *M. avium*. En las regiones endémicas, como Pakistán y la India, la afectación intestinal por *M. tuberculosis* suele aparecer en la tercera o cuarta décadas de la vida y afecta típicamente a personas de bajo nivel socioeconómico. En estas circunstancias, la infección intestinal primaria es más frecuente que la diseminada. El aumento de la incidencia de enfermedad de Crohn en estas regiones está haciendo que sea difícil diferenciar la infección por *M. tuberculosis* de esta enfermedad.

M. avium suele acumularse en el citoplasma de los histiocitos que distiende la lámina propia. En algunos casos, se puede observar una expansión en sábana de los histiocitos, que llenan la lámina propia y en el intestino delgado comprimen los vasos linfáticos, con la consiguiente malabsorción. Estos casos pueden confundirse con una enfermedad de Whipple tanto morfológica como clínicamente. Sin embargo, *M. avium* se tiñe con técnicas acidorresistentes, algo que no sucede en el caso de *Tropheryma whippelii;* sin embargo, estos dos gérmenes se tiñen con el ácido peryódico de Schiff (PAS).

M. tuberculosis puede ocasionar una enfermedad granulomatosa. A diferencia de los granulomas de la enfermedad de Crohn, estos suelen ser múltiples, suelen asociarse a necrosis caseosa, pero esto resulta difícil de determinar en las biopsias. Dado que los granulomas pueden afectar a todas las capas de la pared intestinal, puede producirse una enfermedad transmural con fibrosis, perforación y estenosis. Los pacientes pueden tener también diseminación peritoneal con ascitis.

Norovirus

El *norovirus*, en el pasado llamado *virus de tipo Norwalk*, provoca aproximadamente la mitad de todas las epidemias de gastroenteritis del mundo y es una causa frecuente de gastroenteritis esporádica en los países desarrollados. Las epidemias locales suelen guardar relación con el consumo de agua o alimentos contaminados, pero la transmisión persona a persona explica la mayor parte de los casos esporádicos. La infección se disemina con facilidad en colegios, hospitales, residencias y otras comunidades con alta densidad poblacional, como los cruceros. Tras un período de incubación corto, los pacientes afectados empiezan a sufrir náuseas, vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal. La morfología de la biopsia es inespecífica. La enfermedad es autolimitada.

Rotavirus

Los *rotavirus* encapsulados infectan a 140 millones de personas y ocasionan un millón de muertes al año, lo que convierte a este virus en la causa más frecuente de diarrea grave de la infancia y de muertes por diarrea en el mundo. Los niños de entre 6 y 24 meses de edad son los más vulnerables. La protección durante los primeros 6 meses de vida posiblemente se deba a la presencia de anticuerpos frente al rotavirus en la leche materna, mientras que la protección pasados los 2 años de vida se debe a la inmunidad que se genera tras la infección primaria. Son frecuentes los brotes epidémicos en hospitales y guarderías, y la infección se extiende con facilidad; se estima que el mínimo inóculo infectivo son 10 partículas víricas. *Los rotavirus infectan de forma selectiva los enterocitos maduros (absortivos) del intestino delgado y los destruyen, y la superficie de las vellosidades intestinales se repuebla por células secretoras inmaduras.* Este cambio de la capacidad funcional determina una pérdida de la función absortiva y la secreción neta de agua y electrólitos, que se complica por una diarrea osmótica secundaria a la presencia de nutrientes absorbidos de forma incompleta. Igual que sucede con los norovirus, la infección por rotavirus se hace sintomática tras un breve período de incubación y se manifiesta como vómitos y diarrea acuosa de varios días de evolución. Actualmente, se dispone de vacunas y su utilización está empezando a modificar la epidemiología de la infección por rotavirus. Desafortunadamente, las vacunas orales frente a este virus son menos eficaces en los países en vías de desarrollo, donde serían más necesarias.

Enfermedad parasitaria

La enfermedad parasitaria y las infecciones por protozoos afectan a más de la mitad de la población mundial de forma crónica o recidivante. El intestino delgado puede albergar hasta 20 especies de parásitos, entre las que se encuentran nematodos, como los gusanos redondos *Ascaris* y *Strongyloides;* anquilostomas y oxiuros; cestodos, como los gusanos planos y tenias; trematodos (duelas), y protozoos.

- *Ascaris lumbricoides.* Este nematodo infecta a más de 1.000 millones de personas en todo el mundo como consecuencia de la contaminación fecal-oral en el ser humano. Los huevos que se ingieren anidan en el intestino y las larvas atraviesan la mucosa intestinal, desde la cual migran por la circulación esplácnica hacia el hígado, donde provocan abscesos hepáticos y, posteriormente, a través de la circulación sistémica hacia los pulmones, donde pueden causar una neumonitis por *Ascaris*. En este último caso, las larvas migran hacia la tráquea, donde son deglutidas, de forma que vuelven a llegar al intestino, donde maduran hasta convertirse en gusanos adultos. El diagnóstico se establece mediante la detección de huevos en las heces.
- *Strongyloides.* Las larvas de *Strongyloides* viven en los suelos con contaminación fecal y pueden atravesar la piel intacta. Migran a través de los pulmones hacia la tráquea, desde la cual son deglutidos y, posteriormente, en el intestino maduran hasta convertirse en gusanos adultos. A diferencia de otros gusanos intestinales, que precisan un estadio de huevo o larva fuera de las personas, los huevos de *Strongyloides* puede anidar en el intestino y liberar las larvas que penetran la mucosa, lo que crea un círculo vicioso llamado *autoinfección*. Por tanto, la infección

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por *Strongyloides* puede persistir durante toda la vida y los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar una infección abrumadora.

- *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*. Estos anquilostomas infectan a 1.000 millones de personas en todo el mundo y son responsables de una significativa morbilidad. La infección se inicia cuando las larvas atraviesan la piel. Tras desarrollarse en los pulmones, las larvas migran hacia la tráquea y son deglutidas. Cuando alcanzan el duodeno, las larvas maduran y los gusanos adultos se anclan en la mucosa, aspiran sangre y se reproducen. Los anquilostomas son la principal causa de anemia por deficiencia de hierro en los países en vías de desarrollo. La detección de huevos en las heces permite el diagnóstico.
- *Giardia lamblia*. Este protozoo flagelado, también denominado *Giardia duodenalis* o *Giardia intestinalis*, es el *parásito patógeno más frecuente en el ser humano* y se transmite a través del agua o los alimentos con contaminación fecal. La infección se puede producir tras ingerir tan solo 10 quistes y se caracteriza por una diarrea con malabsorción aguda o crónica. Dado que estos resisten al cloro, *Giardia* es endémica en los suministros rurales y públicos de agua no filtrada. En el entorno ácido del estómago se produce la rotura de los quistes y la liberación de los trofozoítos. Las respuestas de la IgA secretora y de la IL-6 mucosa son importantes para la eliminación de las infecciones por *Giardia*, y los pacientes inmunodeprimidos, con agammaglobulinemia o malnutridos suelen sufrir una afectación grave. *Giardia* escapa de la eliminación inmunitaria gracias a una modificación continua del antígeno mayor de superficie, la proteína de superficie variante, y puede persistir durante meses o años y provocar síntomas intermitentes. La infección por *Giardia* reduce la expresión de las enzimas del borde en cepillo, incluida la lactasa, y causa daños en las microvellosidades, con apoptosis de las células epiteliales del intestino delgado. Los trofozoítos de *Giardia* no son invasivos y es posible identificarlos en las biopsias de duodeno por su característica forma de pera. La disponibilidad de una prueba antigénica para *Giardia* en las heces ha simplificado el diagnóstico de esta infección.
- *Entamoeba histolytica*. Este protozoo produce amebiasis y se transmite por vía fecal-oral. *E. histolytica* infecta aproximadamente a 500 millones de personas en países como la India, México y Colombia, y produce 40 millones de casos de disentería y abscesos hepáticos cada año.

Aunque la amebiasis afecta principalmente al ciego y el colon ascendente, también se pueden afectar el sigma, el recto y el apéndice. La disentería se produce cuando las amebas se unen al epitelio del colon, inducen su apoptosis, invaden las criptas y crean surcos laterales hacia la lámina propia. Esto atrae a los neutrófilos, provoca lesiones tisulares y genera una úlcera en forma de matraz, con un cuello estrecho y una base amplia. Los parásitos pueden penetrar en los vasos esplácnicos y embolizar en el hígado ocasionando abscesos en aproximadamente un 40% de los casos de disentería amebiana. Los abscesos amebianos hepáticos, que pueden superar los 10 cm de diámetro, tienen escasa reacción inflamatoria en los márgenes y tienen un revestimiento de fibrina irregular. El absceso persiste después de curarse la enfermedad intestinal aguda y en raras ocasiones pueden llegar al pulmón y el corazón por extensión directa. Las amebas también pueden alcanzar los riñones y el encéfalo a través del torrente circulatorio.

Los pacientes con amebiasis pueden consultar por dolor abdominal, diarrea sanguinolenta o pérdida de peso. En ocasiones, desarrollan una colitis necrosante aguda y megacolon y ambos se asocian a una mortalidad significativa.

RESUMEN

ENTEROCOLITIS INFECCIOSA

- *Vibrio cholerae* secreta una toxina preformada que provoca una secreción masiva de cloro. Esta se acompaña de agua por gradiente osmótico, lo que produce una diarrea secretora.
- *Campylobacter jejuni* es el patógeno entérico bacteriano más frecuente en los países desarrollados y también es causa diarrea del viajero. La mayor parte de las cepas identificadas no son invasivas. Las especies de *Salmonella* y *Shigella* son invasivas y se asocian a una diarrea exudativa sanguinolenta (disentería). La infección por *Salmonella* es una causa frecuente de intoxicación alimentaria. *S. typhi* puede provocar enfermedad sistémica (fiebre tifoidea).
- La colitis seudomembranosa suele se desencadenada por la antibioterapia, que altera la flora microbiológica normal, por lo que permite la colonización y el crecimiento de *C. difficile*. Este germen produce toxinas que alteran la función epitelial. El trasplante microbiano fecal es una opción terapéutica cada vez más empleada en los pacientes con enfermedad recidivante.
- El *rotavirus* es la causa más frecuente de diarrea grave de la infancia y de mortalidad por diarrea a escala mundial. La diarrea se produce de forma secundaria a la pérdida de enterocitos maduros, que determina tanto malabsorción como secreción.
- Las *infecciones por protozoos y parásitos* afectan a más de la mitad de la población mundial de forma crónica o recidivante.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

Diverticulitis del sigma

En general, el término diverticulosis se refiere a unas evaginaciones seudodiverticulares adquiridas de la mucosa y submucosa del colon. Estos *divertículos del colon* son infrecuentes en pacientes menores de 30 años, pero la prevalencia se aproxima al 50% en las poblaciones de adultos occidentales por encima de 60 años. Los divertículos suelen ser múltiples y el proceso se llama *diverticulosis*. Esta enfermedad es mucho menos frecuente en países en vías de desarrollo, posiblemente por diferencias en la dieta.

Patogenia

Los divertículos del colon suelen aparecer cuando aumenta la presión intraluminal en el sigma. Esto se ve facilitado por la estructura propia de la muscular propia del colon, en la que los nervios, las arterias rectas y las vainas de tejido conjuntivo correspondientes atraviesan la capa muscular interna circular y crean discontinuidades en la pared muscular. En otras regiones del intestino, estas hendiduras son reforzadas por la capa muscular longitudinal externa de la muscular propia, pero en el colon esta capa es discontinua y se agrega en tres bandas llamadas *tenias del colon*. Las elevadas presiones luminales son generadas por unas contracciones peristálticas exageradas, con secuestro espasmódico de los segmentos de intestino, que se puede agravar por dietas pobres en fibra, que reducen el volumen de las heces.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Anatómicamente, los divertículos del colon son pequeñas evaginaciones con forma de matraz, que suelen medir 0,5-1 cm de diámetro y que se distribuyen de forma regular entre las tenias del colon (fig. 15.25A y B). Son más frecuentes en el sigma, pero pueden afectarse otras regiones del colon. Los divertículos de colon tienen una delgada pared constituida por mucosa aplanada o atrófica, una submucosa comprimida y una muscular propia adelgazada –que a menudo falta por completo (fig. 15.25C y D)–. La obstrucción de los divertículos con estasis del contenido determina cambios inflamatorios, que provocan **diverticulitis** y peridiverticulitis. Como la pared diverticular solo queda apoyada por la muscular de la mucosa y una delgada capa de tejido adiposo subseroso, la inflamación, el aumento de la presión y la ulceración mucosa en un divertículo obstruido pueden ocasionar su **perforación.** Independientemente de que se perfore, la diverticulitis de repetición puede provocar una colitis segmentaria, engrosamiento fibrótico de la pared del colon o alrededor de la misma o estenosis.

Características clínicas

La mayor parte de los pacientes con una diverticulosis están asintomáticos durante toda la vida. Aproximadamente el 20% de los afectados presentan síntomas, como cólicos intermitentes, molestias continuas en la parte baja del abdomen, estreñimiento y diarrea. Estudios longitudinales han demostrado que, aunque los divertículos pueden resolverse en fases precoces de su desarrollo, con frecuencia aumentan de número y tamaño con el tiempo. No está claro si una dieta rica en fibra evita esta progresión o protege frente a la diverticulitis. Incluso cuando aparece una diverticulitis, con frecuencia se resuelve de forma espontánea o tras realizar antibioterapia, y son relativamente pocos los pacientes que necesitan someterse a cirugía.

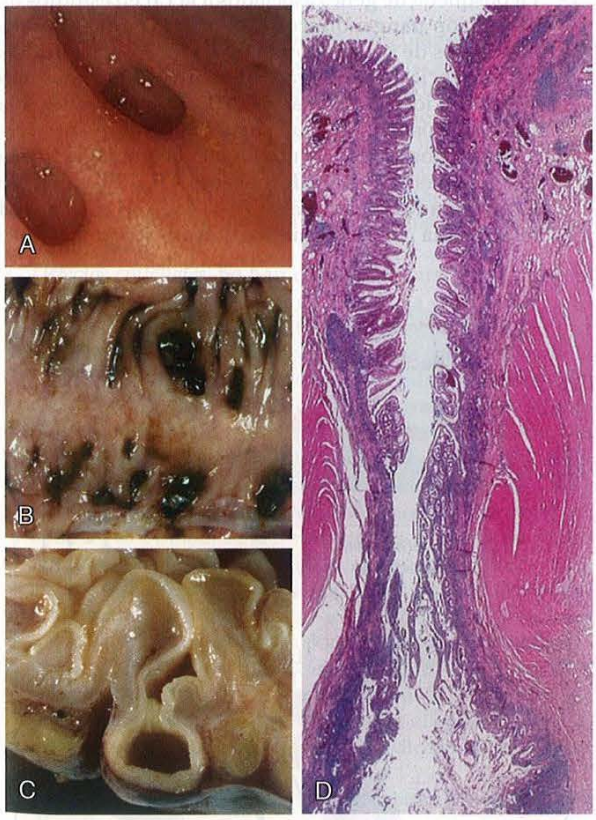


Figura 15.25 Diverticulosis del sigma. (A) Imagen endoscópica de dos divertículos del sigma. Compárese con (B). (B) Estudio macroscópico de una resección de sigma que muestra divertículos llenos de heces y separados por una distancia regular. (C) Corte transversal que muestra la evaginación de mucosa por debajo de la muscular propia. (D) Microfotografía de bajo aumento de un divertículo de sigma que muestra protrusión de la mucosa y la submucosa a través de la muscular propia. *(Imagen endoscópica por cortesía del Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

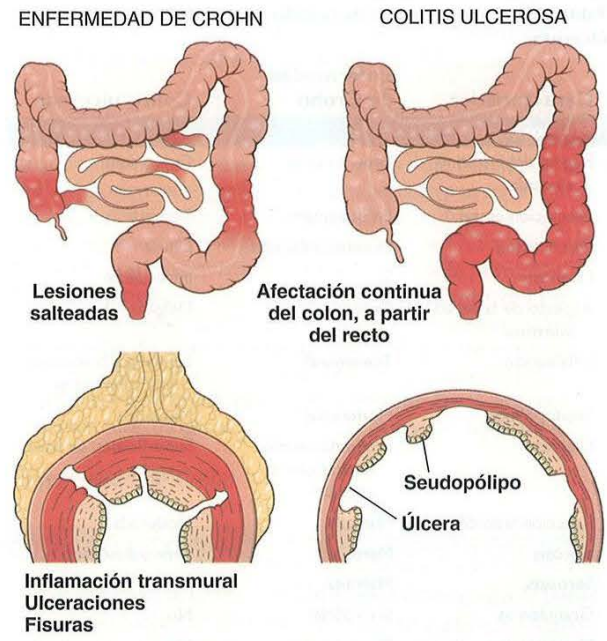


Figura 15.26 Distribución de las lesiones en la enfermedad inflamatoria intestinal. La distinción entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se establece fundamentalmente por la morfología.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico derivado de las complejas interacciones entre la flora intestinal y la inmunidad del huésped en individuos con predisposición genética y que provoca una activación inmunitaria inadecuada en la mucosa. La EII incluye dos tipos de procesos, la *enfermedad de Crohn* y la *colitis ulcerosa*. La diferencia entre ellos depende, sobre todo, de la distribución de las lesiones o lugares afectados y de la expresión morfológica de la enfermedad en los mismos (fig. 15.26 y tabla 15.5). *La colitis ulcerosa se limita al colon y al recto, y se extiende exclusivamente a la mucosa y a la submucosa.* Por el contrario, *en la enfermedad de Crohn, que se ha llamado también enteritis regional (por la frecuente afectación del íleon), se puede afectar cualquier zona del tubo digestivo y, con frecuencia, de forma transmural.*

Epidemiología

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa debutan con frecuencia durante la adolescencia o en adultos jóvenes, aunque algunos estudios sugieren un segundo pico de incidencia de menor importancia para ambos procesos después de la quinta década. En los países occidentales industrializados, la EII es más frecuente en los pacientes de raza caucásica y en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 15.5 Características de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

Característica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Macroscópica		
Región del intestino afectada	Íleon ± colon	Colon solo
Afectación rectal	En ocasiones	Siempre
Distribución	Lesiones salteadas	Difusa
Estenosis	Sí	Infrecuente
Aspecto de la pared intestinal	Gruesa	Delgada
Inflamación	Transmural	Limitada a la mucosa y la submucosa
Seudopólipos	Moderados	Marcados
Úlceras	Profundas, como hechas con un cuchillo	Superficiales, de base ancha
Reacción linfoide	Marcada	Moderada
Fibrosis	Marcada	Leve o ausente
Serositis	Marcada	No
Granulomas	Sí (~35%)	No
Fístulas/senos	Sí	No
Clínica		
Fístula perianal	Sí (en la colonopatía)	No
Malabsorción de grasas/vitaminas	Sí	No
Potencial maligno	Cuando se afecta el colon	Sí
Recidiva tras la cirugía	Frecuente	No
Megacolon tóxico	No	Sí

NOTA: Es posible que en un caso concreto no se encuentren todas estas características.

EE. UU. afecta de tres a cinco veces más a los judíos de origen sefardí (del este de Europa). Esta predilección se debe en parte a factores genéticos, como se comenta más adelante. La distribución geográfica de la EII es muy variable, pero es más prevalente en Norteamérica, el norte de Europa y Australia. La incidencia de EII a nivel mundial está aumentando y se está haciendo más frecuente en regiones en las que la prevalencia era baja históricamente. La *hipótesis de la higiene*, que se aplicó inicialmente al asma, indica que la exposición infantil e incluso prenatal a microbios ambientales ajusta el sistema inmunitario de forma que previene su reacción excesiva. Si se extrapola a la EII, sugiere que una menor frecuencia de infecciones entéricas en relación con una mejora de la higiene determina un desarrollo inadecuado de los procesos reguladores que limitan las respuestas inmunitarias de la mucosa en etapas precoces de la vida. Aunque es una hipótesis atractiva que se menciona con frecuencia, no existen evidencias firmes que la apoyen y por eso se considera que el aumento de incidencia de EII sigue siendo un misterio.

Patogenia

Aunque no se han definido todavía las causas exactas, **la mayor parte de los investigadores consideran que la EII es consecuencia de los efectos combinados de alteraciones en las interacciones entre el huésped y la flora intestinal, disfunción del epitelio intestinal, alteraciones en las respuestas inmunitarias mucosas y alteraciones en la composición de la flora intestinal.** Esta percepción viene apoyada por los estudios epidemiológicos, genéticos y clínicos, además de por los datos derivados de modelos de laboratorio de EII (fig. 15.27).

- *Genética.* El riesgo de enfermedad aumenta cuando algún miembro de la familia está afectado y, en el caso de la enfermedad de Crohn, la concordancia entre gemelos monocigóticos es aproximadamente del 50%; por el contrario, la concordancia en estos para la colitis ulcerosa solo es del 16%, lo que indica que los factores genéticos tienen menos importancia en este tipo de EII.
  - Los análisis de ligamiento molecular de las familias afectadas han identificado a *NOD2* (dominio de unión para la oligomerización de nucleótidos 2) como un gen de susceptibilidad a la enfermedad de Crohn. *NOD2* codifica una proteína que se liga a los peptidoglucanos bacterianos intracelulares y, posteriormente, activa NF-κB. Algunos estudios sugieren que la forma asociada a la enfermedad de *NOD2* no consigue defender al paciente de forma eficaz frente a las bacterias intestinales. La consecuencia sería que las bacterias consiguen atravesar el epitelio y penetrar en la pared intestinal, donde activan respuestas inflamatorias. Sin embargo, se debe reconocer que la enfermedad se desarrolla en menos del 10% de los pacientes portadores de polimorfismos específicos de *NOD2* y que dichos polimorfismos son infrecuentes en pacientes con enfermedad de Crohn asiáticos y africanos.
  - La búsqueda de genes asociados a la EII en estudios de asociación pangenómicos (GWAS) que valoran polimorfismos de un nucleótido único (SNP), los estudios de secuenciación masiva y otras investigaciones han permitido identificar más de 200 genes asociados a la EII. De ellos, *NOD2*, que se ha comentado anteriormente, y dos genes vinculados con la autofagia tienen especial interés. Se trata de los genes *ATG16L1* (parecido a relacionado con autofagia 16-1) e *IRGM* (GTPasa M relacionada con la inmunidad). Ambos forman parte

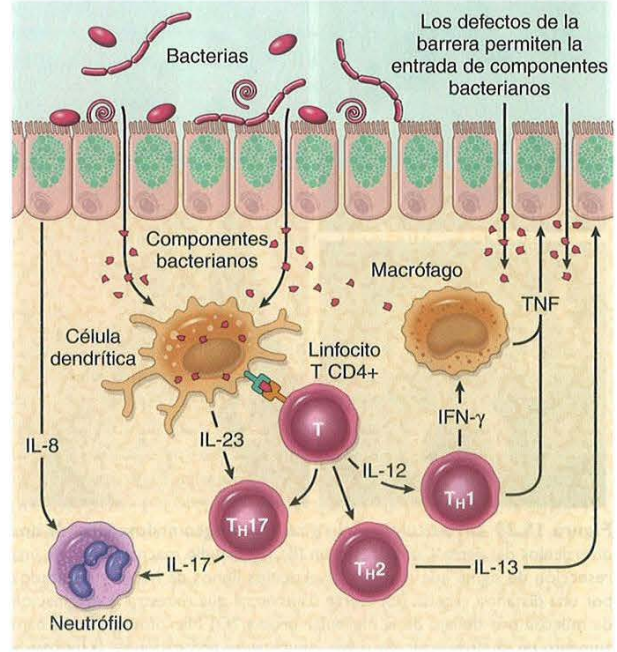


Figura 15.27 Modelo para la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se muestran aspectos de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

booksmedicos.org

de la vía del autofagosoma y, al igual que *NOD2*, participan en las respuestas de la célula huésped frente a las bacterias intracelulares, lo que apoya la idea de que una defensa inadecuada frente a las bacterias luminales puede tener importancia en la patogenia de la EII. Ninguno de estos genes se vincula con la colitis ulcerosa.

- *Respuestas inmunitarias de la mucosa.* Aunque todavía se están descifrando los mecanismos mediante los cuales la inmunidad mucosa contribuyen a la patogenia de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, los tratamientos inmunodepresores e inmunomoduladores siguen siendo las claves fundamentales del tratamiento de la EII. La polarización de los linfocitos T colaboradores hacia el tipo T_H1 está bien reconocida en la enfermedad de Crohn, y algunos datos indican que los linfocitos T T_H17 también contribuyen a la patogenia de esta entidad. De acuerdo con estos datos, algunos polimorfismos del receptor para IL-23 protegen frente a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (IL-23 participa en el desarrollo y el mantenimiento de los linfocitos T_H17). Sin embargo, los fármacos que bloquean IL-17 o su receptor no han aportado beneficios, mientras que un anticuerpo que inhibe las citocinas inductoras de T_H1 o T_H17 resulta eficaz, lo que sugiere que los dos subtipos de linfocitos T pueden tener un papel sinérgico en la enfermedad. Algunos datos indican que la producción mucosa de la citocina IL-13 derivada de T_H2 está aumentada en la colitis ulcerosa y en menor grado en la enfermedad de Crohn.

  Los defectos de los linfocitos T reguladores, sobre todo del subgrupo que produce IL-10, parecen asociarse a la inflamación, sobre todo en la enfermedad de Crohn. Las mutaciones del receptor de IL-10 se asocian a una colitis grave y de inicio precoz. Por tanto, la inflamación crónica de ambos tipos de EII parece consecuencia de ciertas combinaciones de aumento de la activación inmunitaria por los microbios intestinales y defectos de la regulación inmunitaria.
- *Defectos epiteliales.* Se han descrito diversos defectos epiteliales en la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o ambas. Por ejemplo, existen defectos en la función de barrera de las uniones estrechas de las células epiteliales intestinales en pacientes con enfermedad de Crohn y en un subgrupo de familiares de primer grado de los mismos que están sanos. Esta disfunción de barrera se suma a los polimorfismos de *NOD2* específicos asociados a la enfermedad, y los modelos experimentales demuestran que esta disfunción de la barrera puede activar la inmunidad adaptativa e innata de la mucosa y sensibilizar a los sujetos ante la enfermedad. Cabe destacar que los gránulos de las células de Paneth, que contienen péptidos antimicrobianos que pueden alterar la composición de los microbios luminales, son anómalos en los pacientes con enfermedad de Crohn portadores de mutaciones *ATG16L1*, lo que podría corresponder a un mecanismo mediante el cual un circuito de retroalimentación defectuoso entre el epitelio y la flora microbiana pudiera contribuir a la patogenia de la enfermedad.
- *Flora microbiana.* La cantidad de microbios en la luz del tubo digestivo es enorme y representa hasta 10^{12} gérmenes/ml de materia fecal en el colon (50% de la masa fecal). Se observa una importante variabilidad entre los individuos en la composición de esta flora microbiana, que se modifica por la dieta y la enfermedad. Los estudios de transferencia microbiana parecen fomentar o reducir la enfermedad en los modelos animales de EII y los ensayos clínicos indican que las bacterias probióticas (o beneficiosas) e incluso los trasplantes de microbios fecales de individuos sanos podrían beneficiar a los pacientes con EII.

Un modelo unificador que incorpora los papeles de la flora intestinal, la función del epitelio y la inmunidad mucosa señala que existe un ciclo mediante el cual el flujo transepitelial de los componentes bacterianos luminales activa unas respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. En un huésped susceptible genéticamente, la consiguiente liberación de TNF y otras señales inmunitarias determinan un aumento de la permeabilidad de las uniones estrechas del epitelio y, por tanto, del flujo de material luminal. Estos acontecimientos pueden establecer un circuito de autoamplificación en el que un estímulo en cualquier zona puede ser suficiente para iniciar la EII.

Tras revisar la patogenia, a continuación se analizan los aspectos morfológicos y clínicos de estos dos tipos de EII.

Enfermedad de Crohn

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Crohn, también llamada *enteritis regional*, puede afectar a cualquier área del tubo digestivo, pero los lugares de afectación más frecuentes al comienzo son el **íleon terminal, la válvula ileocecal y el ciego.** La enfermedad afecta exclusivamente al intestino delgado en el 40% de los casos; a este y al colon simultáneamente en el 30% de los pacientes, y en los demás casos solo se produce la afectación del colon. La enfermedad de Crohn puede afectar al estómago o el esófago con una frecuencia baja. La existencia de múltiples áreas separadas bien delimitadas de enfermedad, que se asocia a **lesiones salteadas,** es típica de la enfermedad de Crohn y ayuda a distinguirla de la colitis ulcerosa. Son frecuentes las estenosis (fig. 15.28A).

La lesión más temprana, la **úlcera aftosa,** puede progresar y múltiples lesiones suelen confluir para originar úlceras alargadas en forma de serpentina, que se orientan a lo largo del eje mayor del intestino. Es frecuente que se produzca un edema con pérdida de los pliegues normales de la mucosa. El respeto de la mucosa interpuesta induce un aspecto macroscópico de **empedrado,** en el que el tejido afectado por la enfermedad queda deprimido por debajo de la mucosa normal (fig. 15.28B). Es frecuente que se desarrollen **fisuras** entre los pliegues de la mucosa y pueden extenderse en profundidad para dar lugar a perforaciones o trayectos fistulosos. La pared intestinal está engrosada como consecuencia del edema transmural, con inflamación, fibrosis de la submucosa e hipertrofia de la capa muscular propia, factores que contribuyen a la estenosis. En los casos de afectación transmural extensa, la grasa mesentérica a menudo se extiende alrededor de la superficie serosa **(grasa infiltrante)** (fig. 15.28C).

Microscópicamente, la enfermedad de Crohn activa se caracteriza por abundantes neutrófilos, que infiltran y ocasionan lesiones en el epitelio de las criptas. La presencia de cúmulos de neutrófilos en una cripta se denomina **absceso críptico** y, con frecuencia, se asocia a destrucción de las criptas. Las úlceras son frecuentes en la enfermedad de Crohn y es posible reconocer una transición abrupta entre la mucosa normal y ulcerada. Los ciclos repetidos de destrucción y regeneración de las criptas provocan la **distorsión de la estructura de la mucosa;** las criptas, que en condiciones normales son rectas y paralelas, adoptan una forma anómala con ramificaciones y orientaciones poco habituales entre ellas (fig. 15.29A). La metaplasia epitelial, otra consecuencia de la lesión crónica recidivante, suele adoptar la forma de glándulas gástricas de tipo antral (metaplasia seudopilórica). Puede aparecer también una **metaplasia de células de Paneth** en el colon izquierdo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

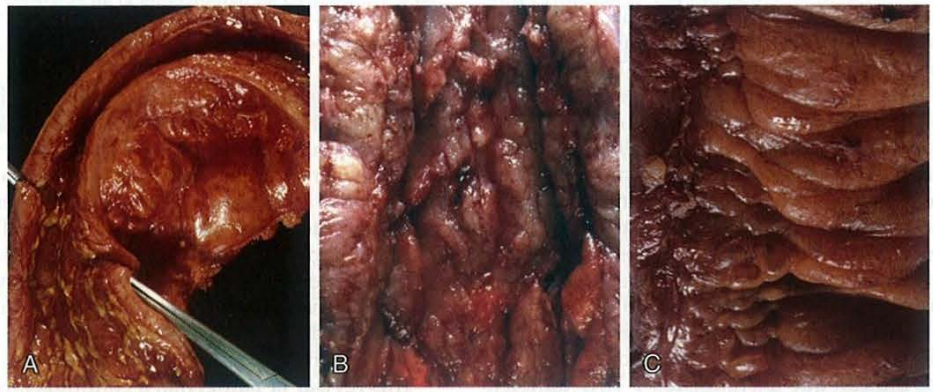


Figura 15.28 Anatomía patológica macroscópica de la enfermedad de Crohn. (A) Estenosis del intestino delgado. (B) Úlceras mucosas lineales y engrosamiento de la pared intestinal. (C) Grasa infiltrante.

en el que, normalmente, no existe este tipo celular. Estos cambios estructurales y metaplásicos pueden persistir incluso tras la resolución de la inflamación activa. Tras años de enfermedad, es posible que la mucosa se atrofie y se produzca la pérdida de criptas. Los **granulomas no caseificantes** (fig. 15.29B), una característica de la enfermedad de Crohn, aparecen aproximadamente en el 35% de los casos y pueden identificarse en áreas de enfermedad activa o en regiones no afectadas, localizadas en cualquier capa de la pared intestinal (fig. 15.29C). Asimismo, es posible encontrar granulomas en los ganglios mesentéricos. Los granulomas cutáneos forman nódulos, denominados (de forma confusa) **enfermedad de Crohn metastásica. La ausencia de granulomas no descarta el diagnóstico de enfermedad de Crohn.**

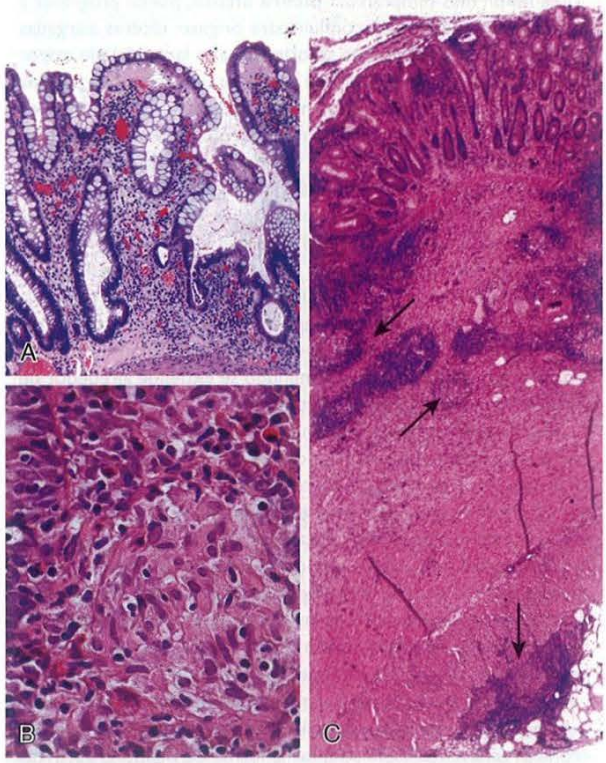


Figura 15.29 Anatomía patológica microscópica de la enfermedad de Crohn. (A) La organización al azar de las criptas se debe a las lesiones y la regeneración repetidas. (B) Granuloma no caseificante. (C) Enfermedad de Crohn transmural con granulomas submucosos y serosos *(flechas)*.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn son muy variables. En la mayor parte de los casos, la enfermedad debuta con ataques intermitentes de diarrea y relativamente leves asociados a fiebre y dolor abdominal. Aproximadamente el 20% de los pacientes debutan de forma aguda con dolor en el cuadrante inferior derecho y fiebre, que pueden hacer confundir el cuadro con una apendicitis aguda o una perforación intestinal. Los pacientes con afectación del colon pueden consultar por diarrea sanguinolenta y dolor abdominal, lo que plantea un diagnóstico diferencial con algunas infecciones del colon. Los períodos de enfermedad activa se interrumpen en los casos típicos por unos intervalos asintomáticos, que duran entre semanas y muchos meses. La reactivación de la enfermedad se puede asociar a estímulos externos muy diversos, como el estrés físico o emocional, algunos factores específicos de la dieta, los AINE y el tabaquismo.

Se puede desarrollar una anemia por deficiencia de hierro en pacientes con enfermedad del colon, mientras que una afectación extensa del intestino delgado puede cursar con una pérdida de proteínas séricas e hipoalbuminemia, malabsorción generalizada de nutrientes, o malabsorción de vitamina B_{12} y sales biliares. Son frecuentes las estenosis por fibrosis, sobre todo en el íleon terminal, que deben ser resecadas quirúrgicamente. La enfermedad suele recaer en las anastomosis y hasta el 40% de los pacientes necesitan ser reintervenidos para resecar más segmentos en 10 años. Se desarrollan fístulas entre las asas de intestino, que también pueden afectar a la vejiga, a la vagina o a la piel perianal o abdominal. También se pueden producir perforaciones y abscesos peritoneales.

Entre las *manifestaciones extraintestinales* de la enfermedad de Crohn destacan la uveítis, la poliartritis migratoria, la sacroilitis, la espondilitis anquilosante, el eritema nudoso y las acropaquias digitales, cualquiera de las cuales puede aparecer antes de que se reconozca la enfermedad intestinal. Se puede producir pericolangitis y colangitis esclerosante primaria en la enfermedad de Crohn, pero son más frecuentes en la colitis ulcerosa. Como se comenta más adelante, el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de colon es mayor entre los pacientes que presentan una enfermedad de Crohn del colon de larga evolución.

Colitis ulcerosa

MORFOLOGÍA

La colitis ulcerosa siempre afecta al recto y se extiende en sentido proximal para afectar parte o todo el colon, que puede estar ulcerado de forma difusa (fig. 15.30A). No aparecen lesiones salteadas (aunque

booksmedicos.org

en ocasiones existe inflamación focal en el apéndice o el ciego en aquellos con enfermedad en el lado izquierdo). La afectación de todo el colon se llama *pancolitis* (fig. 15.30B). La enfermedad limitada al recto o rectosigma se puede describir con el término ***proctitis*** o ***proctosigmoiditis ulcerosa.*** El intestino delgado es normal, aunque puede encontrarse una leve inflamación en la mucosa del íleon distal, la **ileítis por reflujo,** en los casos graves de pancolitis.

El examen macroscópico de la mucosa del colon afectada muestra un aspecto granular ligeramente enrojecido o bien extensas **úlceras de base amplia.** La transición entre el colon enfermo y el sano puede ser abrupta (fig. 15.30C). Las úlceras se alinean siguiendo el eje mayor del colon, pero es típico que no recuerden a las úlceras serpiginosas de la enfermedad de Crohn. Con frecuencia, islotes aislados de mucosa en regeneración protruyen hacia la luz y generan unas pequeñas elevaciones, llamadas ***seudopólipos.*** La enfermedad crónica puede provocar la **atrofia de la mucosa,** y se reconoce una superficie mucosa plana y lisa sin los pliegues normales. A diferencia de la enfermedad de Crohn, **no se encuentra engrosamiento de la pared, la superficie serosa es normal y no se forman estenosis.** Sin embargo, la inflamación y los mediadores inflamatorios pueden lesionar la capa muscular propia y alterar la función neuromuscular, con lo que aparecería una dilatación del colon con **megacolon tóxico,** que se asocia a un significativo riesgo de perforación.

Las características histológicas de la enfermedad mucosa en la colitis ulcerosa recuerdan a las observadas en la enfermedad de Crohn del colon y entre ellas se encuentran infiltrados inflamatorios, abscesos crípticos con distorsión de la cripta y metaplasia epitelial. Sin embargo, **no se identifican lesiones salteadas, y la inflamación queda limitada, en general, a la mucosa y a la parte superficial de la submucosa** (fig. 15.30D). Esta diferencia puede no objetivarse en las biopsias endoscópicas, que típicamente representan la mucosa, pero contienen escasa o nula submucosa. En los casos graves, la lesión de la mucosa se asocia a úlceras más profundas, que alcanzan la submucosa, pero la muscular propia no suele resultar afectada. En la enfermedad curada persisten la fibrosis de la submucosa, la atrofia de la mucosa y la distorsión de la estructura mucosa, aunque, en ocasiones, el patrón histológico revierte hasta casi normalizarse tras una remisión prolongada. **No se identifican granulomas.**

Algunas manifestaciones extraintestinales de la colitis ulcerosa se solapan con las de la enfermedad de Crohn, incluida la poliartritis migratoria, la sacroilitis, la espondilitis anquilosante, la uveítis, las lesiones cutáneas, la pericolangitis y la colangitis esclerosante primaria.

Características clínicas

La colitis ulcerosa es un trastorno recidivante, caracterizado por crisis de diarrea sanguinolenta con expulsión de un material mucoide a modo de hilos y dolor abdominal bajo con cólicos que se alivian temporalmente por la defecación. Estos síntomas pueden persistir durante días, semanas o meses antes de desaparecer y, en algunos casos, el ataque inicial puede ser tan grave que representa una emergencia médica o quirúrgica. Más de la mitad de los pacientes presentan una enfermedad leve, pero casi todos experimentan al menos una recaída durante un período de 10 años. La colectomía cura la enfermedad intestinal, aunque las manifestaciones extraintestinales pueden persistir.

Los factores que activan la colitis ulcerosa se desconocen, la enteritis infecciosa antecede a la aparición de la enfermedad en algunos casos. La aparición de los síntomas puede producirse, asimismo, al poco tiempo de abandonar el hábito tabáquico en algunos casos, por lo que los síntomas se alivian parcialmente al fumar. Desgraciadamente, los estudios con nicotina como agente terapéutico han resultado desalentadores.

Neoplasia asociada a colitis

Una de las complicaciones más temidas a largo plazo de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn del colon es el desarrollo de una neoplasia. Este proceso se inicia como una displasia, que, igual que sucede en el esófago de Barrett y en la gastritis crónica, representa un paso en la evolución hacia un carcinoma bien desarrollado. El riesgo de desarrollar displasia está relacionado con diversos factores:

- *Duración de la enfermedad.* El riesgo aumenta de forma abrupta tras 8-10 años de enfermedad.
- *Extensión de la enfermedad.* Los pacientes con una pancolitis tienen más riesgo que los que sufren exclusivamente afectación del lado izquierdo.

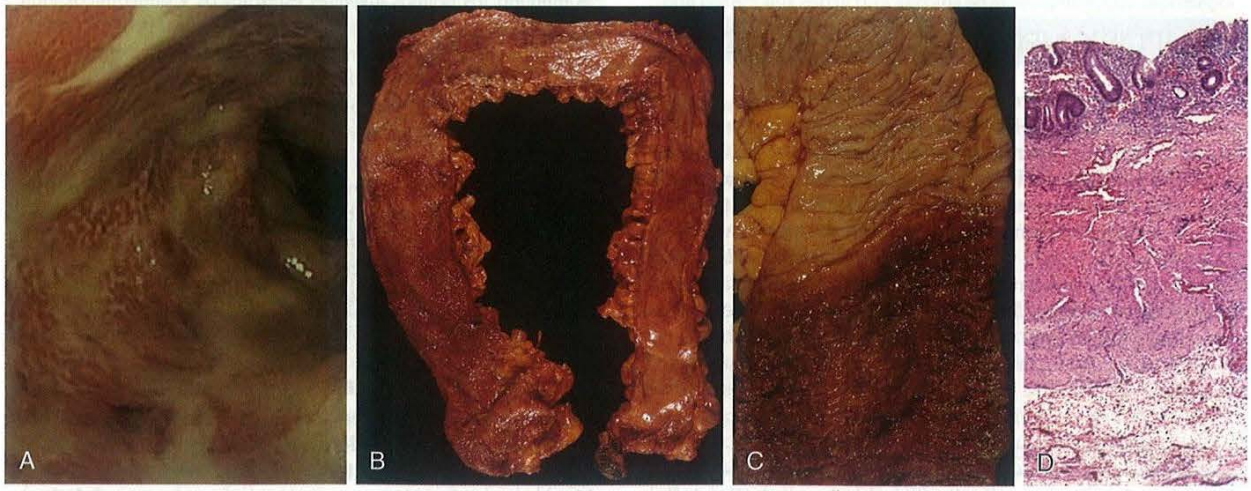


Figura 15.30 Anatomía patológica de la colitis ulcerosa. (A) Imagen endoscópica de una colitis ulcerosa grave con úlceras y presencia de material mucopurulento adherido. (B) Colectomía total con una pancolitis que muestra enfermedad activa con mucosa granular rojiza en el ciego *(izquierda)* y mucosa atrófica lisa distal *(derecha).* (C) Límite neto entre la colitis ulcerosa activa *(abajo)* y la normal *(arriba).* (D) Corte histológico de espesor completo que muestra que la enfermedad se limita a la mucosa. Compárese con la figura 15.29C. *(Imagen endoscópica por cortesía del Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- *Inflamación.* La mayor frecuencia y gravedad de la inflamación activa (caracterizada por la presencia de neutrófilos) puede aumentar el riesgo. Este es otro ejemplo de que la inflamación posibilita la carcinogenia (v. capítulo 6).

Para facilitar la detección precoz de la neoplasia, los pacientes se incorporan a programas de vigilancia aproximadamente a los 8 años del diagnóstico de EII. Una excepción importante de este planteamiento son los sujetos con una colangitis esclerosante primaria, cuyo riesgo de sufrir displasia es mucho mayor, por lo que se incorporan a programas de este tipo desde el diagnóstico. La vigilancia obliga a realizar biopsias mucosas extensas de forma regular, de manera que es un abordaje que resulta caro. En muchos casos, la displasia se localiza en áreas de mucosa plana, que no son patológicas a simple vista. Por eso se están desarrollando técnicas de visualización endoscópica avanzadas para tratar de permitir la detección de estos cambios displásicos precoces.

RESUMEN

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término que engloba a la enfermedad de Crohn y a la colitis ulcerosa.
- La enfermedad de Crohn suele afectar al íleon terminal y al ciego, aunque puede involucrar a cualquier punto del tubo digestivo; son frecuentes las lesiones salteadas y los granulomas no caseificantes.
- La colitis ulcerosa se limita al colon, muestra una afectación continua desde el recto y una extensión variable, desde una afectación exclusivamente rectal a la pancolitis; no se identifican lesiones salteadas ni tampoco granulomas.
- Pueden existir manifestaciones extraintestinales en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa.
- Se cree que la EII aparece como consecuencia de una combinación de alteraciones en la interacción entre el huésped y la flora intestinal, disfunción del epitelio intestinal y alteraciones en las respuestas inmunitarias mucosas.
- El riesgo de desarrollar displasia epitelial y adenocarcinoma de colon aumenta en los pacientes afectados por una EII del colon durante más de 8-10 años.

PÓLIPOS Y NEOPLASIAS DE COLON

Los pólipos son más frecuentes en el colon, aunque pueden aparecer también en el esófago, el estómago y el intestino delgado. Los que carecen de tallo se llaman *sésiles*. Cuando los pólipos sésiles aumentan de tamaño, la proliferación de las células adyacentes al pólipo y los efectos de la tracción sobre la protrusión luminal se combinan para crear un tallo. Los pólipos que tienen ya tallo se denominan *pediculados*. En general, los pólipos intestinales se pueden clasificar en *no neoplásicos* o *neoplásicos*. Entre estos últimos, los más frecuentes son los adenomas, que pueden evolucionar a cáncer. Los no neoplásicos se clasifican en inflamatorios, hamartomatosos o hiperplásicos.

Pólipos inflamatorios

El *síndrome de la úlcera rectal solitaria* se asocia a un pólipo inflamatorio puro. Los pacientes consultan con la tríada clínica de hemorragia rectal, secreción mucosa y lesión inflamatoria en la pared anterior del recto. La causa de base es una alteración de la relajación del esfínter anorrectal, que genera un ángulo agudo en el reborde rectal anterior, lo que permite la aparición de abrasiones y úlceras de repetición en la mucosa rectal que lo reviste. Los ciclos crónicos de lesión y cicatrización provocan una masa polipoidea, que está constituida por tejido mucoso inflamado y reactivo.

Pólipos hamartomatosos

Los pólipos hamartomatosos se producen de forma esporádica y también como parte de una serie de síndromes adquiridos o de base genética (tabla 15.6). Como se ha descrito anteriormente, los hamartomas son crecimientos desorganizados seudotumorales, constituidos por tipos celulares maduros, que normalmente existen en el lugar en el que se desarrolla el pólipo. Los síndromes de poliposis hamartomatosa son raros, pero se deben reconocer por las manifestaciones asociadas en el intestino y fuera del mismo, así como por la necesidad de realizar estudios de cribado selectivo a los familiares.

Pólipos juveniles

Los *pólipos juveniles* son el tipo más frecuente de pólipo hamartomatoso. Pueden ser esporádicos o sindrómicos. Los pólipos juveniles esporádicos suelen ser solitarios, aunque su número puede oscilar entre 3 e incluso 100 en pacientes con el síndrome de poliposis juvenil autosómico dominante. En adultos, la variante esporádica se suele llamar *pólipo inflamatorio*, sobre todo cuando se asocia a densos infiltrados inflamatorios. La inmensa mayoría de los pólipos juveniles afectan a niños menores de 5 años. Los pólipos juveniles típicos se localizan en el recto y la mayoría cursan con hemorragia rectal. En algunos casos se produce prolapso y el pólipo protruye por el esfínter anal. Se produce displasia en un pequeño porcentaje de los pólipos juveniles (sobre todo los sindrómicos) y el síndrome de poliposis juvenil se asocia a un aumento del riesgo de sufrir un adenocarcinoma de colon y de otras localizaciones (v. tabla 15.6). Puede ser necesaria una colectomía para limitar la hemorragia asociada a las ulceraciones de los pólipos en la poliposis juvenil.

MORFOLOGÍA

A menudo, los pólipos juveniles esporádicos y sindrómicos individuales no se pueden diferenciar. Son lesiones pediculadas, de superficie lisa y rojiza, que miden menos de 3 cm de diámetro y en su superficie de corte muestran unos espacios quísticos característicos. En el examen microscópico se aprecia que los espacios son glándulas dilatadas llenas de mucina y restos inflamatorios (fig. 15.31A). Algunos datos indican que la hiperplasia de la mucosa es el primer acontecimiento durante el desarrollo del pólipo, mecanismo que es compatible con la identificación de mutaciones en las vías de transmisión de señales reguladoras del crecimiento celular, como el factor de crecimiento transformador β (TGF-β), en la poliposis juvenil autosómica dominante.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es un infrecuente trastorno autosómico dominante definido por la existencia de múltiples pólipos hamartomatosos digestivos e hiperpigmentación mucocutánea que se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar diversos tumores malignos, como cáncer de colon, páncreas, mama, pulmón, ovario, útero y testículo,

booksmedicos.org

Tabla 15.6 Síndromes de poliposis digestivas

Síndrome	Edad media en la presentación (años)	Genes mutados	Lesiones digestivas	Algunas manifestaciones extradigestivas
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	*LKB1/STK11*	Pólipos por arborización: intestino delgado > colon > estómago; adenocarcinoma de colon	Pigmentación mucocutánea; aumento del riesgo de cánceres de tiroides, mama, pulmón, páncreas, gónadas y vejiga
Poliposis juvenil	< 5	*SMAD4, BMPR1A*	Pólipos juveniles; aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico, de intestino delgado, colon y páncreas	Malformaciones arteriovenosas pulmonares, acropaquias digitales
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley	< 15	*PTEN*	Pólipos hamartomatosos, lipomas, ganglioneuromas, pólipos inflamatorios; aumento del riesgo de cáncer de colon	Tumores cutáneos benignos, lesiones tiroideas y mamarias benignas y malignas
Síndrome de Cronkhite-Canada	> 50	No hereditario	Pólipos hamartomatosos de colon, dilatación de criptas y edema en la mucosa no polipoidea	Atrofia ungueal, pérdida de cabello, alteraciones de la pigmentación de la piel, caquexia, anemia
Esclerosis tuberosa	De la lactancia a la edad adulta	*TSC1, TSC2*	Pólipos hamartomatosos (rectales)	Angiofibroma facial, tubérculos corticales, angiomiolipoma renal
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)				
PAF clásica	10-15	*APC*	Adenomas múltiples	Hipertrofia congénita del EPR
PAF atenuada	40-50	*APC*	Adenomas múltiples	
Síndrome de Gardner	10-15	*APC*	Adenomas múltiples	Osteomas, desmoides, quistes cutáneos
Síndrome de Turcot	10-15	*APC*	Adenomas múltiples	Tumores del SNC, meduloblastoma

EPR, epitelio pigmentario de la retina; *SNC*, sistema nervioso central.

además de otras lesiones neoplásicas menos frecuentes. Existen mutaciones con pérdida de función en la línea germinal del gen *LKB1/STK11* en la mitad de los pacientes con la forma familiar de este síndrome, así como en un subgrupo de sujetos con la variante esporádica. *LKB1/STK11* codifica una proteína cinasa supresora de tumores que regula el metabolismo celular, lo que representa otro ejemplo de la relación entre las alteraciones del metabolismo, el crecimiento celular anormal y el riesgo de cáncer. Los pólipos intestinales son más frecuentes en el intestino delgado, pero también se describen en el colon y el estómago, y, con menos frecuencia, en la vejiga y los pulmones. El examen macroscópico de estos pólipos muestra que son grandes y pediculados con un contorno lobulado. El estudio histológico evidencia un patrón típico de arborización de tejido conjuntivo, músculo liso, lámina propia y glándulas revestidas por epitelio intestinal de aspecto normal (fig. 15.31B).

Pólipos hiperplásicos

Los pólipos hiperplásicos del colon son proliferaciones epiteliales frecuentes, que se identifican, principalmente, en pacientes en la sexta o séptima década de la vida. La patogenia de estos pólipos se comprende de forma incompleta, pero se considera que la formación de estas lesiones se debe a una reducción del recambio de las células epiteliales con retraso en la eliminación de las células epiteliales superficiales, lo que determina que se «apilen» las células caliciformes. Aunque estas lesiones no se malignizan, se deben diferenciar de los adenomas serrados sésiles, lesiones parecidas histológicamente, pero que pueden malignizarse, como se describe más adelante.

MORFOLOGÍA

Los pólipos hiperplásicos se localizan, principalmente, en el colon izquierdo y miden típicamente menos de 5 mm de diámetro. Son protrusiones nodulares lisas de la mucosa, que suelen encontrarse sobre las crestas de los pliegues mucosos. Pueden aparecer aislados, pero con mayor frecuencia son múltiples, sobre todo en el recto y el sigma. Histológicamente, los pólipos hiperplásicos están constituidos por células caliciformes y absortivas maduras. El retraso en el desprendimiento de estas células explica su apilamiento, que genera una estructura serrada en la superficie, que representa la característica morfológica típica de estas lesiones (fig. 15.32).

Adenomas

Los pólipos neoplásicos más frecuentes e importantes clínicamente son los adenomas de colon, pólipos benignos que originan la mayor parte de los adenocarcinomas colorrectales. Sin embargo, la mayor parte de los adenomas no evolucionan a adenocarcinoma.

Los adenomas colorrectales se caracterizan por la existencia de displasia epitelial. Estas proliferaciones tienen un aspecto variable, desde pólipos pequeños a menudo pediculados a grandes lesiones sésiles. No se observa una incidencia diferente en hombres y mujeres, y afectan casi al 50% de los adultos de países occidentales a partir de los 50 años. Como estos pólipos son precursores del cáncer colorrectal, las recomendaciones actuales consisten en realizar una colonoscopia de cribado a todos los adultos de EE. UU. a partir de los 50 años de edad. Como las personas con antecedentes familiares tienen riesgo de desarrollar un cáncer en fases más tempranas de la vida,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

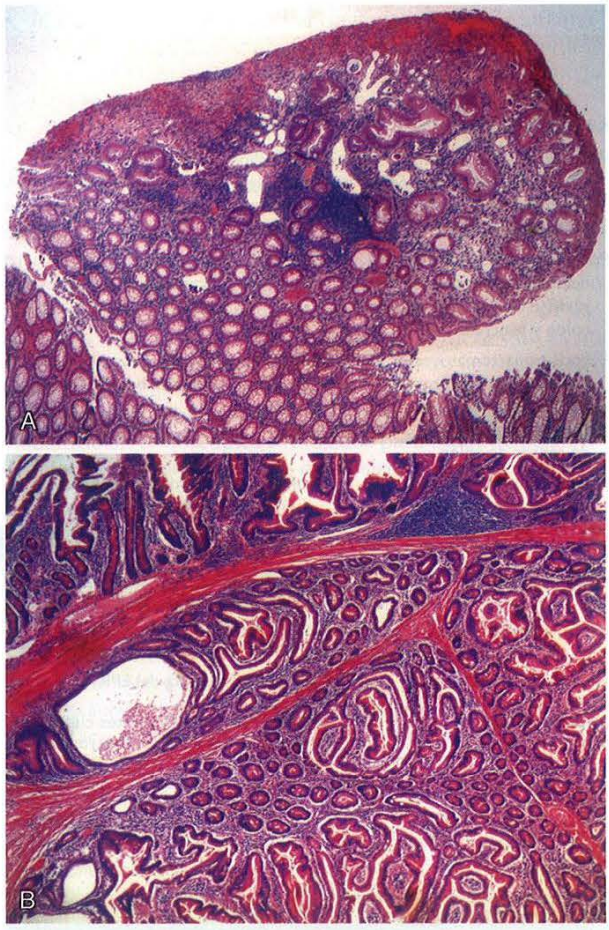


Figura 15.31 Pólipos hamartomatosos. (A) Pólipo juvenil. Obsérvense la erosión de la superficie y la dilatación quística de las criptas llenas de moco, neutrófilos y residuos. (B) Pólipo de Peutz-Jeghers. La estructura glandular compleja y los haces de músculo liso permiten distinguir los pólipos de Peutz-Jeghers de los juveniles.

típicamente, el cribado selectivo se inicia 10 años antes de la edad a la que el familiar más joven fue diagnosticado de cáncer. Aunque los adenomas son menos habituales en Asia, la frecuencia ha aumentado (en paralelo con el incremento de la incidencia de adenocarcinoma colorrectal), dado que la dieta y la forma de vida occidental es cada vez más frecuente.

MORFOLOGÍA

Los adenomas típicos miden entre 0,3 y 10 cm de diámetro, y pueden ser **pediculados** (fig. 15.33A) o **sésiles,** aunque la superficie en ambos tipos tiene una textura similar al terciopelo (fig. 15.33B) o a una frambuesa, por el patrón anómalo de crecimiento del epitelio. Histológicamente, la característica citológica de la **displasia epitelial** (v. fig. 15.34C) es el hipercromatismo nuclear, el alargamiento y la estratificación. Estos cambios se aprecian con mayor facilidad en la superficie del adenoma, dado que el epitelio no madura cuando las células migran de las criptas. Los adenomas pediculados tienen unos ejes fibromusculares delgados (fig. 15.33C), que contiene unos vasos llamativos procedentes de la submucosa. El tallo suele estar revestido por un epitelio no neoplásico, pero, en ocasiones, existe displasia en él.

Los adenomas se pueden clasificar en **tubulares, tubulovellosos** o **vellosos** en función de su estructura. Sin embargo, estas categorías tienen poca importancia clínica de forma aislada. Los adenomas tubulares suelen ser pólipos pequeños pediculados, constituidos por glándulas tubulares o redondeadas pequeñas (fig. 15.34A). Por el contrario, los adenomas vellosos, que suelen ser más grandes y sésiles, están revestidos por vellosidades delgadas (fig. 15.34B). Los adenomas tubulovellosos contienen una mezcla de elementos vellosos y tubulares. Aunque los focos de infiltración son más frecuentes en los adenomas vellosos que en los tubulares, la estructura vellosa por sí sola no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cuando se tiene en consideración el tamaño del pólipo.

Las características histológicas de los **adenomas serrados sésiles,** que también se llaman pólipos serrados sésiles, se solapan con las de los pólipos hiperplásicos y no tienen rasgos citológicos típicos de displasia (fig. 15.34C). A pesar de todo, los adenomas serrados sésiles, que son más frecuentes en el colon derecho, tienen un potencial de malignización parecido a los adenomas convencionales. La característica histológica más útil para diferenciar los adenomas serrados sésiles de los pólipos hiperplásicos es la presencia de una estructura serrada en toda la longitud de la glándula, incluida la base de la cripta, así como de dilatación y crecimiento lateral de la cripta en los primeros (fig. 15.34D). Esto contrasta con la limitación típica de la estructura serrada a la superficie de los pólipos hiperplásicos.

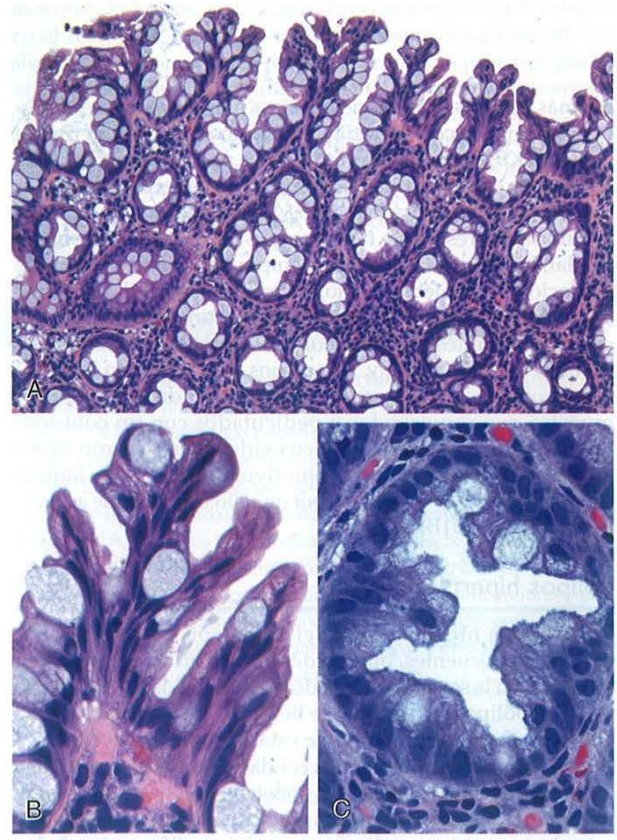


Figura 15.32 Pólipo hiperplásico. (A) Superficie del pólipo con penachos irregulares de células epiteliales. (B) Estos penachos se deben a una gran densidad de células epiteliales. (C) Este aumento de la densidad epitelial produce una estructura serrada en los cortes transversales de las glándulas.

booksmedicos.org

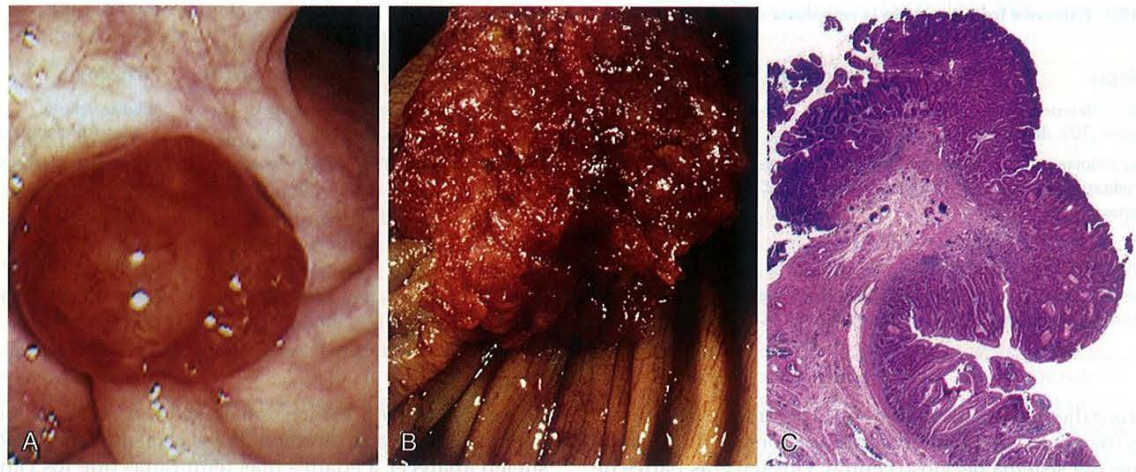


Figura 15.33 Adenomas del colon. (A) Adenoma pediculado (imagen endoscópica). (B) Adenoma de superficie aterciopelada. (C) Microfotografía de bajo aumento de un adenoma tubular pediculado.

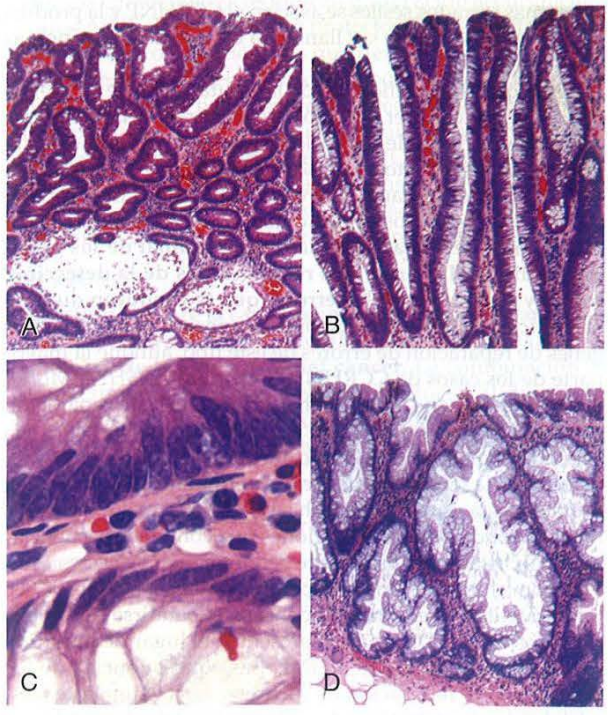


Figura 15.34 Aspecto histológico de los adenomas de colon. (A) Adenoma tubular de superficie lisa con glándulas redondeadas. En este caso, se observan dilatación y rotura de las criptas, con la consiguiente inflamación reactiva en la parte inferior del campo. (B) Adenoma velloso con proyecciones largas y delgadas, que recuerdan a las vellosidades del intestino delgado. (C) Células epiteliales displásicas *(arriba)* con un aumento de la relación núcleo:citoplasma, núcleos hipercromáticos y alargados, y seudoestratificación de los núcleos. Compárense con el epitelio no displásico *(abajo)*. (D) Adenoma serrado sésil revestido por células caliciformes sin las características citológicas típicas de la displasia. Esta lesión se diferencia de un pólipo hiperplásico por la afectación de las criptas. Compárese con el pólipo hiperplásico de la figura 15.32.

Aunque la mayoría de los adenomas colorrectales son lesiones benignas, un pequeño porcentaje pueden albergar un carcinoma infiltrante cuando se detectan. **El tamaño es la característica más importante que se correlaciona con el riesgo de malignidad.** Por ejemplo, aunque el cáncer es extremadamente infrecuente en los adenomas de menos de 1 cm de diámetro, algunos estudios indican que casi el 40% de las lesiones mayores de 4 cm contienen focos de cáncer invasivo. Además del tamaño, la displasia de alto grado es un factor de riesgo de cáncer en un pólipo concreto (pero no en otros pólipos del mismo paciente).

Síndromes familiares

Se han descrito varios síndromes asociados a pólipos del colon y a un aumento de la frecuencia de cáncer de colon. Se ha establecido la base genética de estos trastornos, lo que, en gran medida, ha mejorado los conocimientos actuales acerca del cáncer de colon esporádico (tabla 15.7).

Pólipos adenomatosos familiares

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la aparición de numerosos adenomas colorrectales en adolescentes. Se debe a mutaciones del gen de la *poliposis adenomatosa del colon* (*APC*, del inglés *adenomatous polyposis coli*). *Se exige la presencia de al menos 100 pólipos para diagnosticar una PAF clásica* y pueden encontrarse incluso varios miles (fig. 15.35). Salvo por este llamativo número, estas lesiones no se diferencian morfológicamente de los adenomas esporádicos. El 100% de los pacientes con una PAF no tratada desarrollan un adenocarcinoma colorrectal, con frecuencia antes de los 30 años. En consecuencia, la colectomía profiláctica es el tratamiento convencional de los portadores de las mutaciones de *APC*. Sin embargo, los pacientes siguen teniendo riesgo de sufrir *manifestaciones extraintestinales*, incluidas neoplasias de otras localizaciones. Las mutaciones específicas de *APC* se asocian también al desarrollo de otras manifestaciones de la PAF y explican algunas variantes, como los *síndromes de Gardner* y *Turcot*. Además de pólipos intestinales, las características clínicas del síndrome de Gardner, una variante de la PAF, pueden incluir osteomas mandibulares, del cráneo y de los huesos largos; quistes epidermoides; tumores desmoides y tiroideos, y alteraciones dentales, como falta de erupción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 15.7 Patrones frecuentes de la neoplasia colorrectal esporádica y familiar

Etiología	Defecto molecular	Genes diana	Transmisión	Localización predominante	Histología
Poliposis adenomatosa familiar (70% de PAF)	Vía APC/WNT	*APC*	Autosómico dominante	Ninguna	Tubular, vellosa; adenocarcinoma típico
Cáncer colorrectal hereditario no poliposo	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	*MSH2, MLH1*	Autosómico dominante	Lado derecho	Adenoma sésil serrado; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer de colon esporádico (80%)	Vía APC/WNT	*APC*	Ninguna	Lado izquierdo	Tubular, velloso; adenocarcinoma típico
Cáncer de colon esporádico (10-15%)	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	*MSH2, MLH1*	Ninguna	Lado derecho	Adenoma sésil serrado; adenocarcinoma mucinoso

dentaria o dientes supernumerarios. El síndrome de Turcot es menos frecuente y se caracteriza por adenomas intestinales y tumores del sistema nervioso central. Dos terceras partes de los pacientes con síndrome de Turcot presentan mutaciones del gen *APC* y desarrollan meduloblastomas. El tercio restante sufren mutaciones en uno de los distintos genes implicados en la reparación del ADN y desarrollan glioblastomas. Algunos pacientes con cientos de adenomas no tienen mutaciones de *APC*, pero presentan mutaciones en los genes reparadores de roturas de bases *MUTYH* (la denominada poliposis MUTYH). A continuación, se describe el papel de estos genes en el desarrollo de los tumores.

Cáncer colorrectal hereditario no poliposo

El *cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP)*, también llamado *síndrome de Lynch*, fue descrito originalmente por la acumulación familiar de cánceres de distintos orígenes, como el colon y el recto, el endometrio, el estómago, los ovarios, los uréteres, el cerebro, el intestino delgado, la vía hepatobiliar y la piel. Los cánceres de colon de los pacientes con CCRHNP suelen aparecer a edades más tempranas que los cánceres de colon esporádicos y suelen afectar al colon derecho (v. tabla 15.7). Existen adenomas en el CCRHNP, pero no un número excesivo (es decir, poliposis). En muchos casos, los adenomas serrados sésiles se asocian al CCRHNP y la producción de mucina puede ser llamativa en los adenocarcinomas que originan.

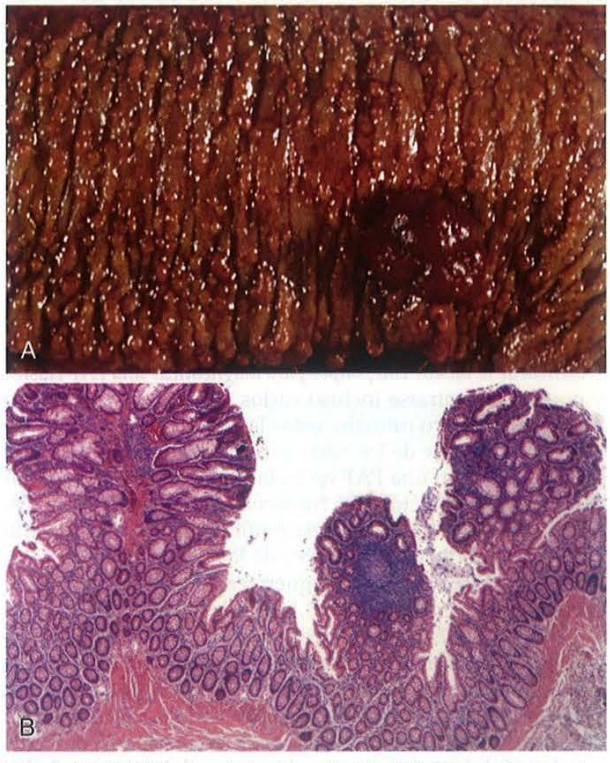


Figura 15.35 Poliposis adenomatosa familiar. (A) Cientos de pequeños pólipos del colon, además de un pólipo dominante *(derecha)*. (B) Se observan tres adenomas tubulares en este único campo microscópico.

Igual que la identificación de las mutaciones de *APC* en la PAF permitió conocer aspectos moleculares de la patogenia de la mayor parte de los cánceres de colon esporádico, el análisis de los defectos asociados al CCRHNP ha permitido comprender los mecanismos responsables de la mayor parte de los restantes casos esporádicos. **El CCRHNP se debe a mutaciones hereditarias en la línea germinal de los genes que codifican las proteínas responsables de la detección, rotura y reparación de los errores que se producen durante la replicación del ADN.** Se han reconocido al menos cinco genes de reparación de errores de este tipo, aunque la mayor parte de los casos de CCRHNP se asocian a *MSH2* o *MLH1*. Los pacientes con CCRHNP heredan un gen de reparación del ADN mutado y un alelo normal. Cuando se pierde la segunda copia por mutación o silenciamiento epigénico, los defectos en la reparación de errores permiten que se acumulen mutaciones a una velocidad hasta 1.000 veces superior a la normal, sobre todo en las regiones que contienen secuencias de ADN cortas repetidas, que se denominan *ADN microsatélite*. El genoma humano contiene aproximadamente 50.000-100.000 microsatélites, que tienen tendencia a expandirse durante la replicación del ADN y que representan el lugar de mutación más frecuente en los CCRHNP. Las consecuencias de los defectos en la reparación de errores y la consiguiente *inestabilidad de microsatélites* se describen más adelante en relación con el adenocarcinoma de colon.

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de colon es el tumor maligno digestivo más frecuente y contribuye, de forma fundamental, a la morbilidad y mortalidad por cáncer a escala mundial. Por el contrario, el intestino delgado, que representa el 75% de la longitud del tubo digestivo, es un lugar de origen infrecuente de tumores benignos o malignos. De los tumores malignos de intestino delgado, los adenocarcinomas y los tumores carcinoides (neuroendocrinos) ocurren con una frecuencia similar, seguidos de los linfomas y los sarcomas.

Epidemiología

Cada año se producen en EE. UU. más de 130.000 casos nuevos y cerca de 50.000 fallecimientos por adenocarcinoma

booksmedicos.org

colorrectal. Esto representa casi el 15% de todas las muertes relacionadas con el cáncer, cifra solo superada por las provocadas por del cáncer de pulmón. La incidencia de cáncer colorrectal es máxima a los 60-70 años y menos del 20% de los casos ocurren antes de los 50 años. Los hombres se afectan ligeramente más que las mujeres. El carcinoma colorrectal tiene una prevalencia máxima en EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Dinamarca, Suecia y otros (denominados) países desarrollados que comparten estilo de vida y dieta. La incidencia de este tipo de cáncer es incluso 30 veces inferior en la India, Suramérica y África. En Japón, la incidencia era antes muy baja, pero la frecuencia ha alcanzado recientemente cifras intermedias (parecidas a las del Reino Unido), posiblemente como consecuencia de los cambios en la dieta y en la forma de vida.

Entre los factores dietéticos más asociados al aumento de la frecuencia de cáncer colorrectal se encuentran la baja ingesta de fibras vegetales no absorbibles y un elevado consumo de hidratos de carbono refinados y grasas. Además de las modificaciones de la dieta, la quimioprevención farmacológica se ha convertido en un área de gran interés. Varios estudios epidemiológicos indican que el ácido acetilsalicílico y otros AINE tienen un efecto protector. Estos resultados son compatibles con los estudios que demuestran que algunos AINE consiguen la regresión de los pólipos en pacientes con PAF en los que se ha conservado el recto tras la colectomía. Se sospecha que este efecto puede venir mediado por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), que está muy expresada en el 90% de los carcinomas colorrectales y en el 40-90% de los adenomas, y de la que se sabe que promueve la proliferación epitelial, sobre todo en respuesta a una lesión.

Patogenia

Los estudios sobre la carcinogenia colorrectal han aportado algunas nociones fundamentales sobre los mecanismos generales de la evolución del cáncer. La combinación de acontecimientos moleculares que conducen al desarrollo de un adenocarcinoma de colon es heterogénea e incluye alteraciones genéticas y epigénicas. Se han descrito al menos dos vías genéticas distintas, la vía de la APC/β-catenina y la de inestabilidad de microsatélites. Se puede decir de forma simple que la vía APC/β-catenina determina un aumento de la transmisión de señales por WNT, mientras que las que afectan a la vía de inestabilidad de microsatélites se asocian a defectos en la reparación de errores del ADN (v. tabla 15.7). En ambas vías se produce una acumulación escalonada de múltiples mutaciones, pero los genes implicados y los mecanismos mediante los cuales se acumulan las mutaciones son distintos. Los acontecimientos epigénicos, entre los cuales el más frecuente es el silenciamiento de los genes inducido por metilación, pueden fomentar la progresión por cualquiera de las dos vías.

- *Vía de APC/β-catenina.* La *secuencia adenoma-carcinoma* clásica, que es responsable de hasta el 80% de los tumores esporádicos de colon, se debe típicamente a una mutación del gen supresor de tumores *APC* en las fases tempranas del proceso neoplásico (fig. 15.36). Para que se desarrollen adenomas, se debe producir una inactivación funcional de las dos copias del gen *APC*, bien mediante mutación o por acontecimientos epigénicos. *La proteína APC es un regulador negativo clave de la β-catenina, un componente de la vía de transmisión de señales WNT* (v. capítulo 6). La APC normalmente se liga a la β-catenina y fomenta su degradación. Cuando se pierde la función de la APC, se acumula β-catenina y se transloca al núcleo, donde activa la transcripción de genes, como los que codifican MYC y ciclina D1, que inducen la proliferación. Posteriormente, se producen mutaciones adicionales, incluidas algunas activadoras de *KRAS*, que también estimulan el crecimiento e impiden la apoptosis. La conclusión de que la mutación de *KRAS* es un acontecimiento tardío se confirma por la observación de la existencia de mutaciones en menos del 10% de los adenomas menores de 1 cm de diámetro, en el 50% de los que miden más de 1 cm y en el 50% de los adenocarcinomas infiltrantes. La progresión neoplásica también se asocia a mutaciones de otros genes supresores de tumores, como *SMAD2* y *SMAD4*, que codifican efectores de la vía de transmisión de señales de TGF-β. Dado que la transmisión de señales por TGF-β

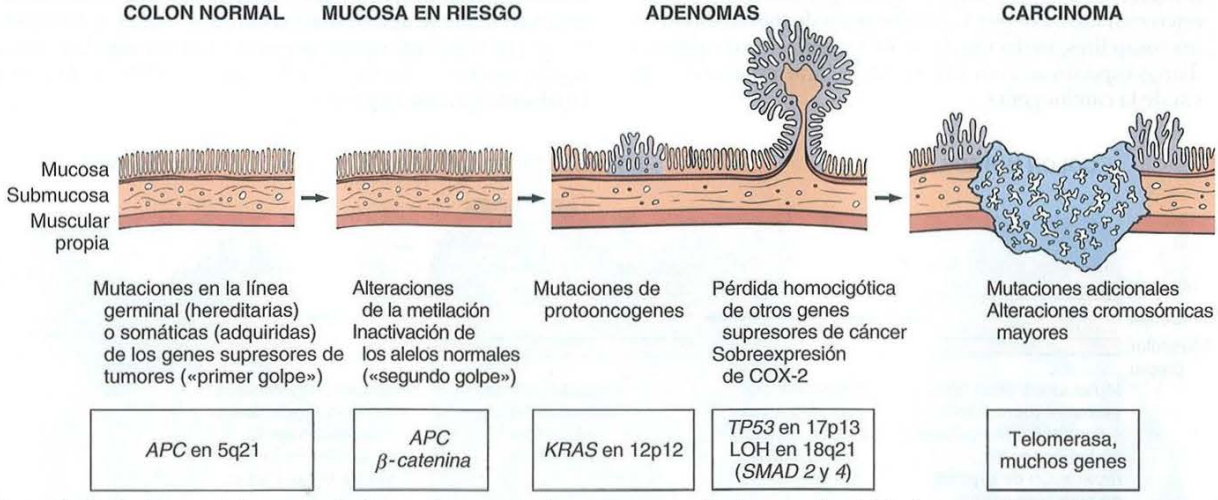


Figura 15.36 Cambios morfológicos y moleculares en la secuencia adenoma-carcinoma. Se plantea que la pérdida de una copia normal del gen supresor de tumores *APC* tiene lugar precozmente. Las personas pueden nacer con un alelo mutante, lo que aumenta de forma muy importante la tendencia a desarrollar cáncer de colon, aunque también se puede producir la inactivación de *APC* en fases posteriores de la vida. Este sería el «primer golpe» de la hipótesis de Knudson. A continuación, se produce la pérdida de la copia intacta de *APC* («segundo golpe»). Otras mutaciones que afectan a los genes *KRAS*, *SMAD2* y *SMAD4*, y al gen supresor de tumores *TP53* determinan la aparición del carcinoma, en el cual se producen otras mutaciones más. Aunque puede existir una secuencia temporal de preferencia para estos cambios, parece tener más importancia el efecto agregado de las mutaciones que el orden de las mismas. *COX-2*, ciclooxigenasa 2; *LOH*, pérdida de heterocigosidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

normalmente inhibe el ciclo celular, la pérdida de estos genes puede permitir un crecimiento celular ilimitado. El gen supresor de tumores *TP53* está mutado en el 70-80% de los cánceres de colon, pero no se suele estar afectado en los adenomas, lo que sugiere que las mutaciones de *TP53* pueden ocurrir en estadios tardíos de la progresión tumoral. La pérdida de función de *TP53* y otros genes supresores de tumores se suele relacionar con deleciones de cromosomas, lo que confirma que la *inestabilidad de estos es una característica de la vía APC/β-catenina*. Otra opción es que el silenciamiento de los genes supresores de tumores se produzca por metilación de los islotes CpG, una región 5′ de algunos genes, que, con frecuencia, incluye el promotor y el lugar de inicio de la transcripción. La expresión de la telomerasa también aumenta conforme avanzan las lesiones.

- *Vía de inestabilidad de los microsatélites*. En los pacientes con deficiencia de reparación de los errores del ADN (por pérdida de los genes de reparación de los errores ya descritos), se acumulan mutaciones en las repeticiones de los microsatélites, una situación denominada *inestabilidad de microsatélites*. Estas mutaciones suelen ser silentes, dado que, típicamente, los microsatélites se localizan en regiones no codificantes, pero otras secuencias de microsatélites se encuentran en las regiones codificantes o promotoras de genes implicados en la regulación del crecimiento celular, como las que codifican el receptor de TGF-β de tipo II y la proteína proapoptósica BAX (fig. 15.37). Como TGF-β inhibe la proliferación de las células epiteliales del colon, las formas mutantes del receptor para esta molécula pueden contribuir a un crecimiento celular incontrolado, mientras que la pérdida de *BAX* puede fomentar la supervivencia de los clones con alteraciones genéticas.
- *Fenotipo de hipermetilación del islote CpG (CIMP)*. En un subgrupo de cánceres de colon con inestabilidad de microsatélites no se encuentran mutaciones en las enzimas reparadoras de errores en el ADN. Estos tumores muestran el fenotipo de hipermetilación de los islotes de CpG (CIMP). En estos tumores la región del promotor *MLH1* está típicamente hipermetilada, lo que reduce la expresión de MLH1 y la función reparadora. Las mutaciones activadoras del oncogén *BRAF* son frecuentes en estos cánceres. Por el contrario, es típico que *KRAS* y *TP53* no estén mutados. Por eso, la combinación de inestabilidad de microsatélites, mutación de *BRAF* y metilación de algunas dianas específicas, como *MLH1*, es la característica de esta vía de la carcinogenia.

MORFOLOGÍA

En general, los adenocarcinomas se distribuyen por igual en toda la longitud del colon. **Los tumores proximales suelen ser masas exofíticas polipoideas** que se extienden a lo largo de una de las paredes en el ciego de gran calibre y del colon ascendente; es raro que estos tumores provoquen una obstrucción (fig. 15.38A). Por el contrario, **los carcinomas del colon distal suelen ser lesiones anulares que causan estenosis «en servilletero»** y estrechamiento luminal (fig. 15.38B), que llega a la obstrucción en algunas ocasiones. Ambos tipos de lesiones crecen en el interior de la pared intestinal con el tiempo y pueden palparse como masas firmes (fig. 15.38C). Las características microscópicas generales de los adenocarcinomas del colon derecho e izquierdo son parecidas. La mayor parte de los tumores están constituidos por células cilíndricas altas, que recuerdan al epitelio displásico presente en los adenomas (fig. 15.39A). El componente infiltrante de estos tumores induce una intensa respuesta desmoplásica del estroma, que es responsable de la típica consistencia firme. Algunos tumores poco diferenciados forman pocas glándulas (fig. 15.39B), mientras que otros producen abundante mucina que se acumula en el interior de la pared intestinal y estos se asocian a un mal pronóstico. En ocasiones, los tumores pueden estar constituidos por células en anillo de sello, parecidas a las presentes en el cáncer gástrico (fig. 15.39C).

Características clínicas

La posibilidad de realizar cribado endoscópico, junto con el reconocimiento de que la mayor parte de los carcinomas se originan sobre adenomas, ofrece una oportunidad única para la prevención del cáncer. Desgraciadamente, los cánceres colorrectales se desarrollan de forma insidiosa y pueden pasar desapercibidos durante mucho tiempo. Los cánceres de ciego y *otros tumores de colon derecho* suelen detectarse por la aparición de *fatiga y debilidad secundarias a una anemia por deficiencia de hierro*. **Por eso, una máxima en clínica es que la causa de una anemia por deficiencia de hierro en un hombre anciano o una mujer posmenopáusica es un cáncer digestivo, salvo que se demuestre lo contrario.** Los *adenocarcinomas colorrectales del lado izquierdo* pueden causar una *hemorragia oculta, cambios en los hábitos intestinales* o *dolores cólicos* en el cuadrante inferior izquierdo.

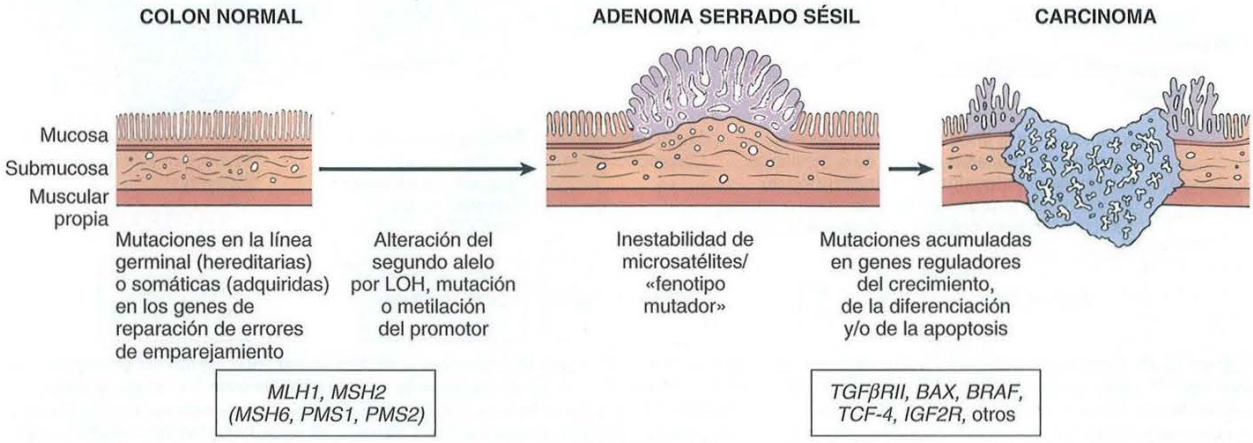


Figura 15.37 Cambios morfológicos y moleculares en la vía de reparación de errores de emparejamiento de la carcinogenia del colon. Los defectos de los genes de reparación de errores de emparejamiento provocan inestabilidad de microsatélites y permiten la acumulación de mutaciones en numerosos genes. Si estas mutaciones afectan a genes implicados en la supervivencia y en la proliferación celular, se puede desarrollar un cáncer. *LOH*, pérdida de heterocigosidad.

booksmedicos.org

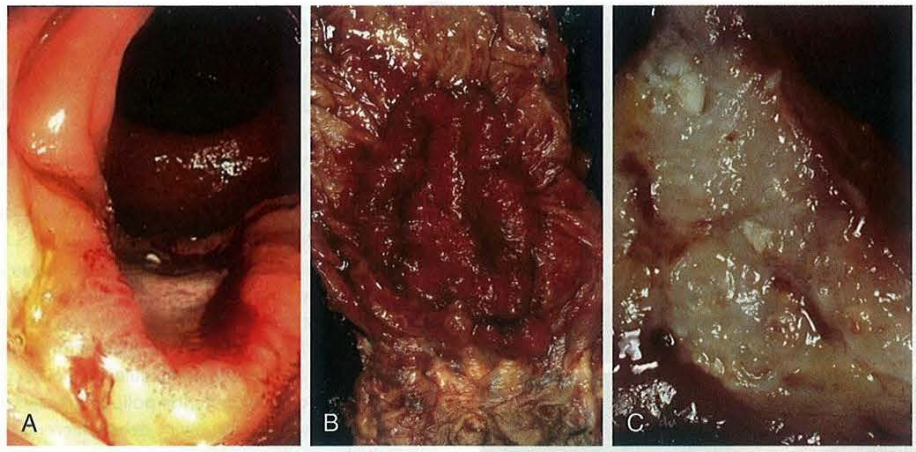


Figura 15.38 Carcinoma colorrectal. (A) Imagen endoscópica de un adenocarcinoma ulcerado en el colon ascendente. (B) Cáncer rectal circunferencial, ulcerado. Obsérvese la mucosa anal en la parte inferior de la imagen. (C) Cáncer de colon sigmoide que ha infiltrado la muscular propia hasta alcanzar el tejido adiposo subseroso *(izquierda)*. Se encuentran áreas de necrosis con aspecto similar a la tiza en el seno de la pared del colon *(flecha)*. *(Imagen endoscópica por cortesía del Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

Aunque los tumores poco diferenciados y mucinosos se asocian a un pronóstico malo, *los dos factores pronósticos más importantes son la profundidad de la infiltración y la presencia o no de metástasis ganglionares*. Estos factores fueron reconocidos inicialmente por Dukes y Kirklin, y son la base del sistema de clasificación y estadificación TNM (tumor-ganglio-metástasis) del American Joint Committee on Cancer. Los sistemas de estadificación se han hecho más complejos con el tiempo para reflejar los abordajes terapéuticos más específicos y los tratamientos personalizados. Las diferencias más importantes son:

- *Profundidad de la invasión*. Los tumores limitados a la submucosa (es decir, los que no superan la muscular de la mucosa) tienen una supervivencia a los 5 años próxima al 100%, mientras que la infiltración de la submucosa o la muscular propia reduce dicha supervivencia al 95 y al 70-90%, respectivamente (en los tumores limitados a su origen primario). La supervivencia disminuye todavía más cuando los tumores alcanzan la superficie de la serosa visceral o infiltran órganos y tejidos adyacentes.
- *Presencia de metástasis ganglionares* (fig. 15.40A), que compromete todavía más la supervivencia. Como consecuencia, la mayor parte de los casos con metástasis ganglionares reciben radioterapia o quimioterapia. En algunos casos, estos tratamientos pueden administrarse antes de la resección del tumor primario, situación que se denomina tratamiento neoadyuvante. La caracterización molecular de los tumores permite orientar el abordaje terapéutico específico.
- Las *metástasis a distancia* en el pulmón (fig. 15.40B), el hígado (fig. 15.40C) y otras localizaciones también reducen la supervivencia y solo un 15% o menos de los pacientes con tumores en este estadio sobreviven a los 5 años del diagnóstico. El drenaje portal hace que el hígado sea el asiento más frecuente de las metástasis. Sin embargo, el recto no drena por la circulación portal y las metástasis de los carcinomas anorrectales suele evitar el hígado.

Sin embargo, independientemente del estadio, algunos pacientes con una pequeña cantidad de metástasis tienen buen pronóstico durante años tras la resección de los nódulos tumorales alejados. Esto es especialmente así en el caso de las metástasis pulmonares o hepáticas y pone de relieve la heterogeneidad molecular y clínica de los carcinomas colorrectales.

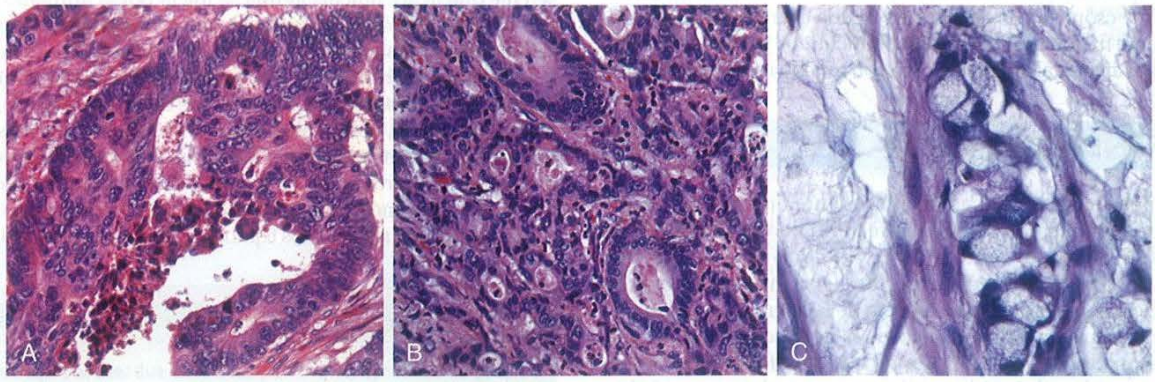


Figura 15.39 Aspecto histológico de un carcinoma colorrectal. (A) Adenocarcinoma bien diferenciado. Obsérvense los núcleos alargados e hipercromáticos. Es típica la presencia de restos necróticos en la luz glandular. (B) El adenocarcinoma poco diferenciado forma pocas glándulas y está constituido, principalmente, por nidos infiltrantes de células tumorales. (C) Adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello y cúmulos de mucina extracelular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

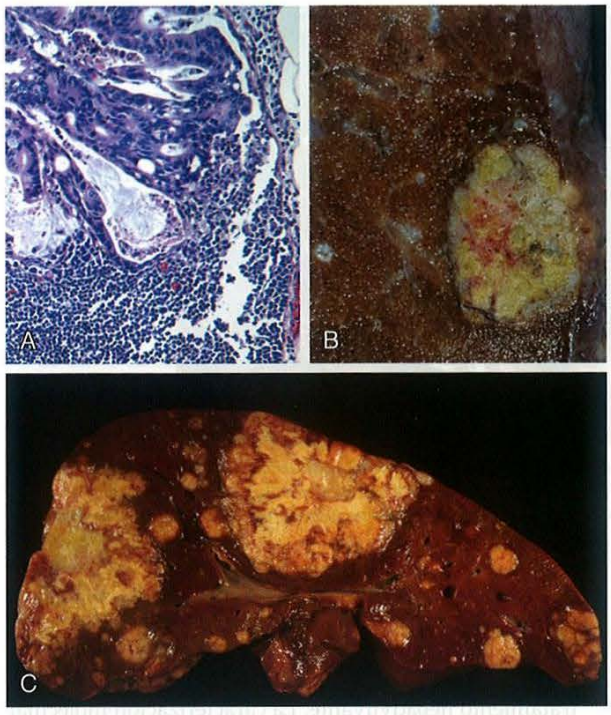


Figura 15.40 Carcinoma colorrectal metastásico. (A) Metástasis ganglionar. Obsérvense las estructuras glandulares en un seno subcapsular. (B) Nódulo subpleural solitario de carcinoma colorrectal metastásico al pulmón. (C) Hígado que contiene dos metástasis grandes y muchas de menor tamaño. Obsérvese la necrosis central en las metástasis.

RESUMEN

PÓLIPOS, ADENOMAS Y ADENOCARCINOMAS DE COLON

- Los *pólipos intestinales* se clasifican en *no neoplásicos* y *neoplásicos*. Los primeros se subclasifican, a su vez, en *inflamatorios, hamartomatosos* o *hiperplásicos*.
- Los *pólipos inflamatorios* son resultado de ciclos crónicos de lesión y cicatrización.
- Los *pólipos hamartomatosos* pueden ser esporádicos o aparecer como parte de una enfermedad genética. En este último caso, suelen asociarse a un aumento del riesgo de que malignicen.
- Los *pólipos hiperplásicos* son proliferaciones epiteliales benignas, que suelen afectar al colon izquierdo y el recto. Su origen no es reactivo, a diferencia de los pólipos hiperplásicos gástricos; no tienen potencial maligno y se deben diferenciar de los adenomas serrados sésiles o pólipos.
- Los *pólipos neoplásicos epiteliales benignos* del colon se llaman *adenomas*. La característica de estas lesiones, que son precursoras de los adenocarcinomas de colon, es la displasia citológica.
- A diferencia de los adenomas tradicionales, los *adenomas serrados sésiles*, o pólipos, no muestran displasia citológica y comparten algunos rasgos morfológicos con los pólipos hiperplásicos.
- La *poliposis adenomatosa familiar (PAF)* y el *cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP)* son las formas más frecuentes de cáncer de colon familiar. La PAF se debe a mutaciones de *APC*, y los pacientes típicos tienen más de 100 adenomas y desarrollan cáncer antes de los 30 años de edad.
- El CCRHNP se debe a mutaciones de los genes de reparación de errores del ADN. Los pacientes con CCRHNP muestran muchos menos pólipos y presentan cáncer a una edad más avanzada que aquellos con PAF típica, aunque antes que los sujetos con un cáncer de colon esporádico.
- La inmensa mayoría de los cánceres de colon son adenocarcinomas. Se originan por la vía de APC/β-catenina o por inestabilidad de microsatélites. Los dos factores pronósticos más importantes son la profundidad de infiltración y la ausencia o presencia de metástasis ganglionares y a distancia.

Apéndice

El apéndice es un divertículo verdadero normal del ciego. Igual que cualquier divertículo, tiende a inflamarse de forma aguda y crónica, y la apendicitis aguda es una entidad relativamente frecuente. Otras lesiones, incluidos tumores, también pueden afectar al apéndice, pero son mucho menos habituales.

APENDICITIS AGUDA

La apendicitis aguda es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, pero puede afectar a cualquier grupo de edad. El riesgo durante toda la vida de sufrir apendicitis es del 7% y los hombres se afectan ligeramente más que las mujeres. A pesar de la prevalencia de la apendicitis aguda, es difícil confirmar el diagnóstico antes de proceder a la cirugía, y este proceso se puede confundir con la linfoadenitis mesentérica, con la salpingitis aguda, con un embarazo ectópico, con dolor en la ovulación *(mittelschmerz)* y con un divertículo de Meckel.

Patogenia

Se cree que la apendicitis aguda se inicia por el aumento progresivo de la presión intraluminal, que compromete el flujo de salida venoso. En el 50-80% de los casos, la apendicitis aguda se asocia a una obstrucción evidente de la luz, en general por una pequeña masa de heces a modo de cálculo o *fecalito* o, con menos frecuencia, por un cálculo biliar, un tumor o una masa de gusanos. La lesión isquémica y la estasis del contenido luminal, que inducen la proliferación de bacteriana, activan respuestas inflamatorias, como un edema tisular e infiltrados neutrófilos en la luz, la pared muscular y los tejidos blandos periapendiculares.

MORFOLOGÍA

En la apendicitis aguda precoz, los vasos subserosos aparecen congestivos y se observa un modesto infiltrado neutrófilo perivascular en todas las capas de la pared. La reacción inflamatoria trans-

booksmedicos.org

forma la serosa brillante normal en una superficie eritematosa granular de aspecto mate. Aunque con frecuencia se reconocen neutrófilos en la mucosa y ulceraciones superficiales focales, estos hallazgos son inespecíficos y, para poder diagnosticar una apendicitis aguda, es necesario evidenciar un infiltrado neutrófilo de la muscular propia. En los casos más graves, es posible que se formen abscesos focales en el interior de la pared **(apendicitis aguda supurativa),** que pueden progresar hasta generar áreas extensas de ulceración hemorrágica y necrosis gangrenosa hasta alcanzar la serosa, en el cuadro denominado **apendicitis aguda gangrenosa,** que, con frecuencia, se asocia a rotura y peritonitis supurativa.

Características clínicas

Es típico que la apendicitis aguda precoz ocasione un dolor periumbilical, que se acaba localizando en el cuadrante inferior derecho, y se asocia a náuseas, vómitos, febrícula y leucocitosis leve. Un hallazgo físico característico es el *signo de McBurney,* que consiste en una profunda hipersensibilidad que se detecta en un punto situado a dos tercios de la distancia entre el ombligo y la espina ilíaca anterosuperior derecha (punto de McBurney). Sin embargo, no es raro que estos signos y síntomas falten, lo que dificulta establecer el diagnóstico clínico.

TUMORES DEL APÉNDICE

El tumor del apéndice más frecuente es el *carcinoide,* o tumor neuroendocrino bien diferenciado. Se suele descubrir de forma incidental en el momento de la cirugía o al analizar un apéndice resecado. Esta neoplasia se suele localizar en la punta distal del apéndice, donde ocasiona una tumefacción sólida y bulbosa de 2-3 cm de diámetro. Aunque puede ser evidente la extensión intramural y transmural, las metástasis ganglionares son muy poco habituales y la diseminación a distancia es excepcional. Los *adenomas* convencionales o los *adenocarcinomas no productores de mucina* se pueden localizar también en el apéndice, y causar obstrucción y un aumento de tamaño del mismo, que se confunde con una apendicitis aguda. El *mucocele,* que es un apéndice dilatado por mucina, se puede deber sencillamente a una obstrucción apendicular que alberga mucina densa o relacionarse con un *cistoadenoma mucinoso* o un *cistoadenocarcinoma mucinoso.* En este último caso, la infiltración de la pared apendicular puede ocasionar la diseminación intraperitoneal y la proliferación. En las mujeres, los implantes peritoneales generados por este mecanismo pueden confundirse con un tumor mucinoso de ovario. En los casos más avanzados, el abdomen se llena de una mucina semisólida y tenaz, en un proceso llamado *seudomixoma peritoneal.* Esta enfermedad intraperitoneal diseminada se puede controlar durante años realizando cirugías repetidas de reducción de masa, aunque la mayor parte de los casos acaban siendo mortales.

RESUMEN

APÉNDICE

- La apendicitis aguda es más frecuente en los niños y adolescentes. Parece que se inicia por un aumento de la presión intraluminal secundario a la obstrucción de la luz apendicular, lo que compromete el flujo de salida venoso.
- El tumor del apéndice más frecuente, el *carcinoide* o *tumor neuroendocrino bien diferenciado,* se suele descubrir de forma incidental y casi siempre es benigno.
- La presentación clínica del adenocarcinoma apendicular puede resultar indistinguible de una apendicitis aguda, aunque el primero tiende a ocurrir en ancianos.

LECTURAS RECOMENDADAS

Cavidad oral

Hennessey PT, Westra WH, Califano JA: Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications, *J Dent Res* 88:300, 2009. *[Descripción de los cánceres de cabeza y cuello asociados al VPH.]*

Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH: The molecular biology of head and neck cancer, *Nat Rev Cancer* 11:9, 2011. *[Exposición sobre la biología molecular del cáncer de cabeza y cuello.]*

Leivo I: Insights into a complex group of neoplastic disease: advances in histopathologic classification and molecular pathology of salivary gland cancer, *Acta Oncol* 45:662, 2006. *[Buena revisión sobre el espectro histológico de los tumores de las glándulas salivales.]*

Esófago

Abonia JP, Rothenberg ME: Eosinophilic esophagitis: rapidly advancing insights, *Annu Rev Med* 63:421-434, 2012. *[Una revisión exhaustiva de la esofagitis eosinófica.]*

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE: Achalasia, *Lancet* 383:83-93, 2014. *[Comentario orientado clínicamente sobre la acalasia.]*

Clave P, Shaker R: Dysphagia: current reality and scope of the problem, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12:259-270, 2015. *[Breve revisión sobre el tratamiento de la displasia.]*

McDonald SAC, Graham TA, Lavery DL, et al: The Barrett's gland in phenotype space, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 1:41-54, 2015. *[Detallado comentario sobre el esófago de Barrett y la metaplasia.]*

Spechler SJ, Souza RF: Barrett's esophagus, *N Engl J Med* 371:836-845, 2014. *[Revisión de orientación clínica sobre el esófago de Barrett.]*

Estómago

Lin JT: Screening of gastric cancer: who, when, and how, *Clin Gastroenterol Hepatol* 12:135-138, 2014. *[Comentario sobre las indicaciones para la detección selectiva del cáncer gástrico y su eficacia.]*

Shaib YH, Rugge M, Graham DY, et al: Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach, *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1374-1384, 2013. *[Comentario sobre los pólipos gástricos y su tratamiento.]*

Wroblewski LE, Peek RM Jr: *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms, *Gastroenterol Clin North Am* 42:285-298, 2013. *[Revisión exhaustiva del cáncer gástrico asociado a las gastritis.]*

Obstrucción intestinal

Schappi MG, Staiano A, Milla PJ, et al: A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57:677-686, 2013. *[Revisión de orientación clínica sobre la dismotilidad.]*

Diarrea

Barzilay EJ, Schaad N, Magloire R, et al: Cholera surveillance during the Haiti epidemic—the first 2 years, *N Engl J Med* 368:599-609, 2013. *[Revisión sobre la epidemia de cólera de Haití.]*

Camilleri M: Intestinal secretory mechanisms in irritable bowel syndrome—diarrhea, *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:1051-1057, 2015, quiz e61-e62. *[Comentario sobre las deficiencias de secreción en los pacientes con síndrome del intestino irritable.]*

Ludvigsson JF, Green PH: The missing environmental factor in celiac disease, *N Engl J Med* 371:1341-1343, 2014. *[Revisión sobre la patogenia de la enfermedad celíaca.]*

van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*, *N Engl J Med* 368:407-415, 2013. *[La primera serie que muestra la eficacia del trasplante de microbios fecales para la infección recidivante por C. difficile.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Diverticulitis del sigma

Mosadeghi S, Bhuket T, Stollman N: Diverticular disease: evolving concepts in classification, presentation, and management, *Curr Opin Gastroenterol* 31:50-55, 2015. *[Revisión sobre la diverticulitis y abordaje terapéutico de la misma.]*

Enfermedad inflamatoria intestinal

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al: Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease, *Nature* 491:119-124, 2012. *[Revisión exhaustiva sobre los polimorfismos vinculados a la enfermedad inflamatoria intestinal y su relación con las defensas inmunitarias.]*

Rogler G: Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer, *Cancer Lett* 345:235-241, 2014. *[Revisión del cáncer asociado a la colitis.]*

Pólipos y neoplasias del colon

Brenner H, Kloor M, Pox CP: Colorectal cancer, *Lancet* 383:1490-1502, 2014. *[Revisión con orientación clínica sobre el cáncer colorrectal.]*

Corley DA, Levin TR: Doubeni CA: Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death, *N Engl J Med* 370:2541, 2014. *[Estudio sobre la detección de adenomas y la relación con el riesgo de cáncer.]*

Apéndice

Cartwright SL, Knudson MP: Evaluation of acute abdominal pain in adults, *Am Fam Physician* 77:971, 2008. *[Abordaje orientado clínicamente del abdomen agudo.]*

Deschamps L, Couvelard A: Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review, *Arch Pathol Lab Med* 134:871, 2010. *[Revisión patológica de los tumores carcinoides apendiculares.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 16

Hígado y vesícula biliar

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hígado y vías biliares 637
Características generales de las hepatopatías 638
Mecanismos de lesión y reparación 638
Insuficiencia hepática 639
Enfermedades infecciosas 642
Hepatitis vírica 642
Infecciones bacterianas, parasitarias y helmínticas 650
Hepatitis autoinmunitaria 651
Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas 651
Hepatopatía grasa alcohólica y no alcohólica 652
Hepatopatía alcohólica 653
Hepatopatía grasa no alcohólica 655
Hepatopatías metabólicas hereditarias 656
Hemocromatosis 656
Enfermedad de Wilson 657
Deficiencia de α_1-antitripsina 658
Síndromes colestásicos 659
Bilirrubina y formación de bilis 659
Fisiopatología de la ictericia 660
Defectos en el metabolismo hepatocelular de la bilirrubina 661
Colestasis 661
Colestasis neonatal 662
Atresia biliar 663
Colangiopatías autoinmunitarias 663
Trastornos circulatorios 666
Alteración del flujo sanguíneo hacia el hígado 666
Alteración del flujo sanguíneo que atraviesa el hígado 667
Obstrucción al flujo de salida venoso hepático 667
Congestión pasiva y necrosis centrolobulillar 667
Nódulos y tumores 668
Hiperplasia nodular focal 668
Neoplasias benignas 669
Neoplasias malignas 669
Vesícula biliar 672
Colelitiasis (cálculos biliares) 672
Colecistitis 674
Colecistitis litiásica aguda 674
Colecistitis alitiásica aguda 674
Colecistitis crónica 674
Carcinoma de la vesícula biliar 675

Hígado y vías biliares

El hígado normal del adulto pesa entre 1.400 y 1.600 g. Dispone de un riego sanguíneo dual, de modo que la vena porta proporciona el 60-70% del flujo sanguíneo hepático y la arteria hepática el 30-40% restante. La vena porta y la arteria hepática entran en la cara inferior del hígado a través del hilio, o *porta hepatis*. Dentro del hígado, las ramas de la vena porta, las arterias hepáticas y las vías biliares viajan paralelas dentro de los *espacios porta*, y se ramifican de forma variable en 10 a 12 divisiones de ramas.

La terminología más frecuente usada para describir la microarquitectura hepática se basa en el modelo lobulillar (fig. 16.1). Este modelo divide el hígado en lobulillos de 1 a 2 mm de diámetro que se centran en una tributaria terminal de la vena hepática y están delimitados por espacios porta en su periferia. Estos lobulillos se dibujan habitualmente en forma de estructuras hexagonales, aunque en los seres humanos las formas son más variables; no obstante, resulta una simplificación útil. Un segundo modelo divide al hígado en ácinos triangulares (v. fig. 16.1) en función de la posición de los hepatocitos respecto a su aporte sanguíneo. Los hepatocitos situados en la vecindad de la vena hepática terminal se llaman *centrolobulillares;* los cercanos al espacio porta son los *periportales*. **La división del parénquima lobulillar en zonas es un concepto importante porque cada zona difiere con respecto a sus actividades metabólicas y su predisposición a ciertas formas de lesión hepática.**

Dentro del lobulillo, los hepatocitos se organizan en láminas o «placas» que se anastomosan y se extienden desde los espacios porta hasta las venas hepáticas terminales. Entre las placas trabeculares de hepatocitos están los *sinusoides* vasculares. La sangre atraviesa los sinusoides y sale a las venas hepáticas terminales a través de numerosos orificios de la pared venosa. Los hepatocitos están así bañados en sangre venosa portal bien mezclada por un lado y en sangre arterial hepática por el otro. Los sinusoides están recubiertos de un endotelio perforado que se sitúa por encima del espacio perisinusoidal (el *espacio de Disse*) por el que sobresalen abundantes microvellosidades del hepatocito. Unidas a la cara luminal de los sinusoides están *células de Kupffer* dispersas, que son macrófagos tisulares especializados de vida larga que surgen pronto en la embriogenia. Otro tipo de célula especializada, la *célula estrellada hepática,* se encuentra en el espacio de Disse y participa en el almacenamiento de vitamina A. Entre los hepatocitos que sobresalen hay *canalículos biliares,* conductos de 1 a 2 µm de diámetro formados por surcos formados en las membranas plasmáticas de hepatocitos adyacentes y separados del espacio vascular por uniones estrechas. Estos conductos drenan sucesivamente en los *conductos de Hering* intralobulillares, los *conductillos biliares* periportales y, finalmente, en las *vías biliares terminales* dentro de los espacios porta.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

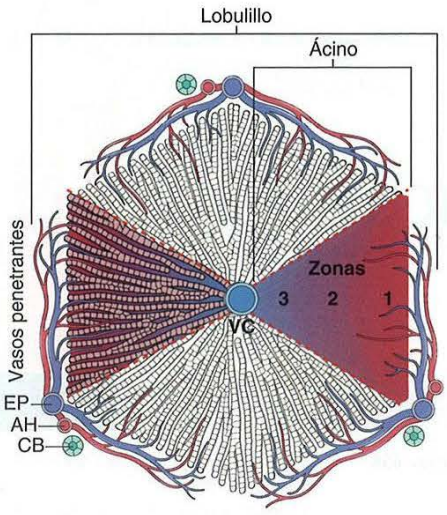


Figura 16.1 Modelos de anatomía del hígado. En el modelo lobulillar, la vena hepática terminal está en el centro de un «lobulillo», mientras que los espacios porta están en la periferia. Los anatomopatólogos se refieren a menudo a las regiones del parénquima como «periportales y centrolobulillares». En el modelo acinar, sobre la base del flujo sanguíneo, pueden definirse tres zonas, donde la zona 1 es la más cercana al riego sanguíneo y la zona 3, la más alejada. *AH*, arteria hepática; *CB*, conducto biliar; *EP*, espacio porta; *VC*, vena hepática central.

Tabla 16.1 Evaluación de laboratorio de las hepatopatías

Categoría de la prueba	Medida sanguínea*
Integridad de los hepatocitos	Enzimas hepatocelulares citosólicas† *Aspartato aminotransferasa* (AST) sérica *Alanina aminotransferasa* (ALT) sérica Lactato deshidrogenasa (LDH) sérica
Función de excreción biliar	Sustancias secretadas normalmente en la bilis† *Bilirrubina sérica* *Total:* no conjugada más conjugada *Directa:* solo conjugada Bilirrubina en orina Ácidos biliares séricos Enzimas de la membrana plasmática (por daño del canalículo biliar)† *Fosfatasa alcalina sérica* *γ-glutamiltranspeptidasa (GGT) sérica*
Función de los hepatocitos	Proteínas secretadas en la sangre *Albúmina sérica*‡ *Tiempo de protrombina (TP)*‡ *Tiempo de tromboplastina parcial (TTP)*† Metabolismo de los hepatocitos Amoníaco sérico† Prueba de aminopirina en el aliento (desmetilación hepática)‡

*Las pruebas más usadas se muestran en cursiva.
†Una elevación indica una hepatopatía.
‡Un descenso indica una hepatopatía.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS HEPATOPATÍAS

Las principales enfermedades primarias del hígado son la hepatitis vírica, la hepatopatía alcohólica, la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) y el carcinoma hepatocelular (CHC). El hígado también resulta dañado con frecuencia por varias enfermedades frecuentes, como las enfermedades cardíacas, el cáncer diseminado y las infecciones extrahepáticas. La reserva funcional del hígado enmascara la repercusión clínica de la lesión hepática leve, pero la hepatopatía difusa grave tiene a menudo consecuencias peligrosas para la vida.

Con la rara excepción de la insuficiencia hepática fulminante, la enfermedad hepática es un proceso lento en el que los signos y síntomas de la descompensación hepática aparecen semanas, meses o incluso años después del comienzo de la lesión. La lesión hepática puede pasar inadvertida al paciente y manifestarse solo por anomalías en las pruebas de laboratorio (tabla 16.1), y la lesión y la curación hepáticas pueden ser también subclínicas. Por ello, los sujetos con anomalías hepáticas remitidos a los hepatólogos suelen tener una hepatopatía crónica.

Mecanismos de lesión y reparación

Los hepatocitos dañados pueden mostrar varios cambios en potencia reversibles, como la acumulación de grasa y bilirrubina (colestasis); cuando la lesión no es reversible, los hepatocitos mueren por necrosis o apoptosis. La necrosis (fig. 16.2) se ve con frecuencia después de la lesión hepática causada por la hipoxia y la isquemia. La muerte celular apoptósica (fig. 16.3) predomina en las hepatitis víricas, autoinmunitarias y por fármacos o toxinas.

La muerte generalizada de los hepatocitos puede producir una *necrosis confluente*. Esto puede verse en las lesiones agudas por toxinas o isquémicas o en las hepatitis víricas crónicas o autoinmunitarias. La necrosis confluente empieza como una zona de pérdida de hepatocitos alrededor de la vena central. Con el aumento de la gravedad, la necrosis forma «puentes»

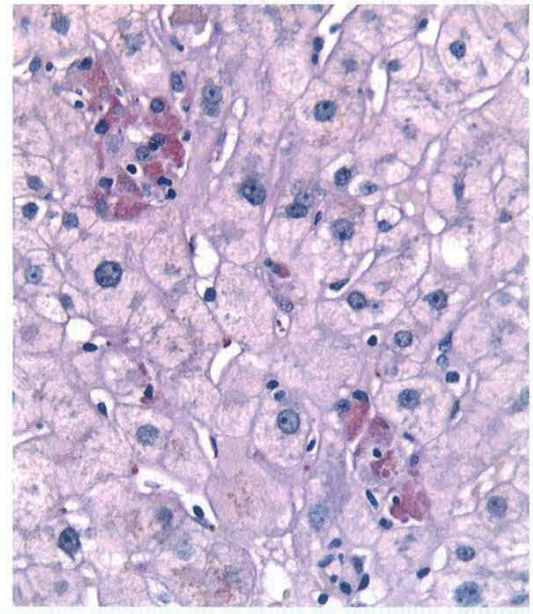


Figura 16.2 Necrosis del hepatocito. En esta biopsia teñida con PAS-D de un paciente con hepatitis B aguda, los grupos de hepatocitos pigmentados con citoplasma eosinófilo indican focos de hepatocitos que sufren una necrosis. *PAS-D*, tinción con ácido peryódico de Schiff tras la digestión con diastasa.

booksmedicos.org

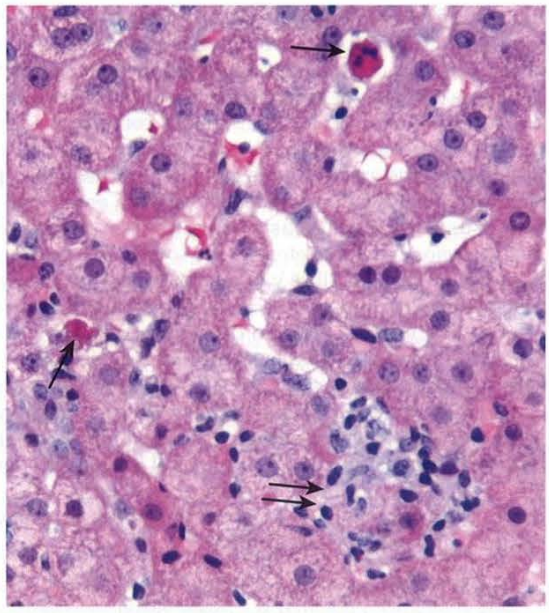


Figura 16.3 Apoptosis del hepatocito. Esta biopsia de un paciente con hepatitis lobulillar debida a una hepatitis C crónica muestra hepatocitos apoptósicos dispersos («cuerpos acidófilos»; *flechas únicas*) y un infiltrado inflamatorio parcheado *(flecha doble)*.

entre las venas centrales y los espacios porta o entre espacios porta adyacentes.

La regeneración de los hepatocitos perdidos tiene lugar sobre todo mediante la replicación mitótica de los hepatocitos adyacentes a los que han muerto. En las formas más graves de lesión hepática aguda, también pueden empezar a dividirse las células troncales hepáticas localizadas en un nicho cercano al conducto de Hering, pero la contribución de las células troncales a la reposición de hepatocitos en el marco de la lesión hepática aguda sigue siendo incierta. Pero en las enfermedades hepáticas crónicas de larga duración hay pruebas claras de que la proliferación y diferenciación de las células troncales puede contribuir significativamente a la restauración del parénquima, probablemente tras la senescencia replicativa de los hepatocitos preexistentes. La progenie diferenciadora de estas células troncales tisulares produce estructuras tubulares, llamadas *reacciones tubulares (ductulares)*, un marcador morfológico de la regeneración hepática mediada por las células troncales.

A una lesión aguda muy intensa puede seguirle la formación de una cicatriz, pero esta se produce más a menudo como una reacción a la lesión crónica. El principal tipo celular implicado en el depósito de cicatriz es la célula estrellada hepática perisinusoidal. Tras la lesión hepática, las células estrelladas pueden activarse y convertirse en miofibroblastos productores de abundante fibrina, lo que produce la cicatriz fibrosa. La activación de la célula estrellada implica interacciones complejas entre las células de Kupffer, los hepatocitos y las células inflamatorias. Cuando hay una lesión intensa que provoca la muerte de un gran número de hepatocitos y la reducción de las células hepáticas, puede producirse un colapso de la reticulina subyacente, lo que impide la regeneración ordenada de los hepatocitos. En tales casos, se activan las células estrelladas y las áreas de pérdida de hepatocitos son sustituidas por tabiques fibrosos. Finalmente, estos tabiques fibrosos rodean a los hepatocitos supervivientes que se están regenerando en los estadios finales de las hepatopatías crónicas, muchas de cuyas formas se describen como *cirrosis*.

La inflamación y las reacciones inmunitarias participan en muchas formas de enfermedades hepáticas. La inflamación sistémica altera las actividades metabólicas y biosintéticas del hígado, lo que aumenta la secreción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, el amiloide sérico A (un precursor de algunas formas de amiloide) y la hepcidina, un regulador clave del metabolismo del hierro (v. capítulo 12). Como comentaremos, las células inmunitarias adaptativas desempeñan una función crucial en la hepatitis vírica, y los linfocitos T CD4+ y CD8+ son particularmente importantes en la erradicación de los hepatocitos infectados por virus y, en las enfermedades crónicas, en la lesión hepática.

Insuficiencia hepática

La consecuencia clínica más grave de las enfermedades hepáticas es la insuficiencia hepática. Ocurre sobre todo en tres escenarios clínicos: la insuficiencia hepática aguda, crónica y aguda sobre crónica.

Insuficiencia hepática aguda

La insuficiencia hepática aguda se define como una enfermedad hepática que produce una encefalopatía hepática antes de transcurridos 6 meses del diagnóstico inicial. El trastorno se conoce como *insuficiencia hepática fulminante* cuando la encefalopatía surge antes de transcurridas 2 semanas del comienzo de la ictericia, y como *insuficiencia hepática subfulminante* cuando la encefalopatía surge antes de pasados 3 meses. En EE. UU., la ingestión accidental o deliberada de paracetamol es responsable de casi el 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda, mientras que la hepatitis autoinmunitaria, otros fármacos y toxinas y las hepatitis A y B agudas suponen el resto de los casos. En Asia, las hepatitis B y E agudas predominan como causas de insuficiencia hepática aguda.

MORFOLOGÍA

El síndrome clínico de la insuficiencia hepática aguda se refleja a nivel anatómico e histológico en forma de **necrosis hepática masiva.** El hígado es pequeño y se encoge debido a la pérdida de parénquima (fig. 16.4A). Microscópicamente, hay grandes zonas de destrucción rodeando a islotes ocasionales de hepatocitos en regeneración (fig. 16.4B). Prácticamente no hay cicatriz debido a la naturaleza aguda del proceso.

Características clínicas

La insuficiencia hepática aguda se manifiesta con náuseas, vómitos, ictericia y astenia, a lo que sigue el comienzo de una encefalopatía grave, defectos de la coagulación e hipertensión portal asociada a ascitis. Las concentraciones séricas de transaminasas suelen estar elevadas en cifras de miles. El hígado está al principio aumentado de tamaño debido a la tumefacción y el edema relacionados con la inflamación, pero a medida que el parénquima se destruye el hígado se encoge de forma llamativa. Finalmente, a medida que se pierden hepatocitos, los valores de las transaminasas séricas se estabilizan y declinan rápidamente dado que su fuente desaparece. Empeoran la ictericia, la coagulopatía y la encefalopatía; con la progresión continua, el resultado final es el fracaso multiorgánico y, sin trasplante, la muerte. Las manifestaciones de la insuficiencia hepática aguda son las siguientes:

- La *ictericia* (color amarillento de la piel y la esclerótica) debida a la retención de bilirrubina, y la *colestasis* debida a la retención sistémica no solo de bilirrubina, sino también de otros solutos eliminados en la bilis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

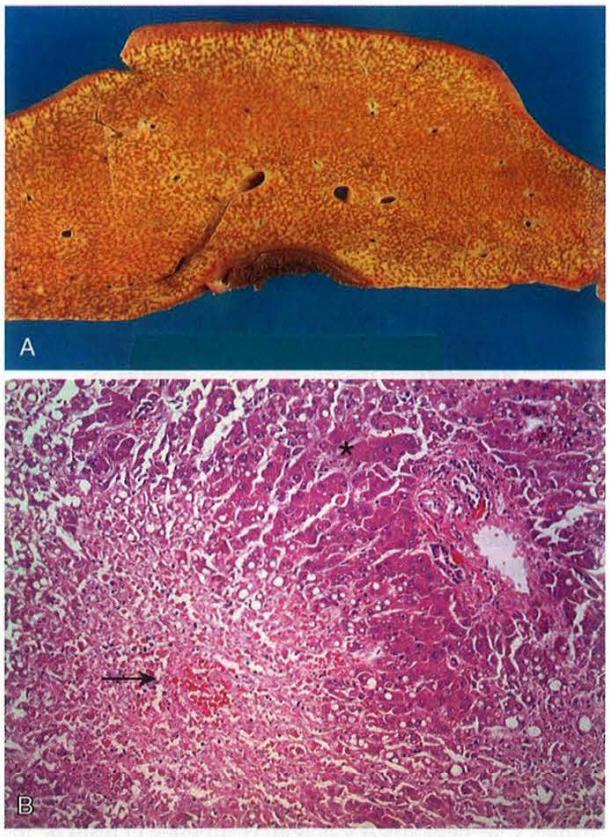


Figura 16.4 Necrosis hepática masiva. (A) El hígado es pequeño (700 g), teñido de bilis, blando y congestionado. (B) Necrosis hepatocelular causada por una sobredosis de paracetamol. Se ve una necrosis confluente en la región perivenular (zona 3, *flecha*). Hay escasa inflamación. El tejido normal residual se indica con un *asterisco*. *(Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)*

- La *encefalopatía hepática* engloba un espectro de trastornos de la consciencia que van desde anomalías conductuales sutiles a confusión y estupor o el coma y la muerte. La encefalopatía puede surgir días, semanas o meses después de la lesión aguda. Pueden aparecer signos neurológicos fluctuantes, como la rigidez, la hiperreflexia y la *asterixis*. La asterixis se refiere a un movimiento de flexión y extensión rápido y arrítmico de la cabeza y las extremidades, que se observa mejor como un «aleteo» de las manos cuando los brazos se mantienen en extensión con las muñecas en flexión dorsal. Las concentraciones altas de amoníaco en la sangre y en el sistema nervioso central se correlacionan con una alteración de la función neuronal y un edema encefálico.
- *Coagulopatía.* El hígado es la fuente de varios factores de la coagulación que disminuyen en presencia de una insuficiencia hepática, lo que provoca hematomas y hemorragias con facilidad. Paradójicamente, también puede producirse una *coagulación intravascular diseminada* (v. capítulo 12) debido a que el hígado dañado no puede eliminar los factores de coagulación activados.
- La *hipertensión portal* surge cuando se reduce el flujo a través del sistema venoso portal, lo que puede ocurrir debido a una obstrucción a nivel prehepático, intrahepático o posthepático. Aunque puede ocurrir en la insuficiencia hepática aguda, la hipertensión portal suele verse en la insuficiencia hepática crónica y se expondrá más adelante. En la insuficiencia hepática aguda, la obstrucción suele ser intrahepática y las principales consecuencias clínicas son la *ascitis* y la *encefalopatía hepática*. En las enfermedades hepáticas crónicas, la hipertensión portal surge a lo largo de meses a años, y sus efectos son más complejos y generalizados (v. más adelante).
- El *síndrome hepatorrenal* es una forma de fracaso renal que ocurre en sujetos con insuficiencia hepática en los que no hay causas morfológicas ni funcionales intrínsecas de disfunción renal. La retención de sodio, la alteración de la excreción de agua libre y la menor perfusión renal y el menor filtrado glomerular son las principales anomalías renales funcionales. Hay un descenso de la presión de perfusión renal debido a la vasodilatación sistémica, la activación del sistema nervioso simpático renal y la vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes, y una mayor activación del eje renina-angiotensina, lo que provoca una vasoconstricción que reduce aún más el filtrado glomerular. El inicio del síndrome empieza con un descenso de la diuresis y un aumento de las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y creatinina.

Insuficiencia hepática crónica y cirrosis

La cirrosis es el cambio morfológico que más se asocia a la enfermedad hepática crónica; se refiere a la transformación difusa del hígado en nódulos parenquimatosos regenerativos rodeados de bandas fibrosas (fig. 16.5). Las principales causas de insuficiencia hepática crónica en todo el mundo son la hepatitis B crónica, la hepatitis C crónica, la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) y la hepatopatía alcohólica. Aunque la cirrosis es una característica frecuente de varias enfermedades hepáticas crónicas, no es una entidad específica, y es importante reconocer que no todas las enfermedades hepáticas crónicas terminan en cirrosis y que no todas las cirrosis conducen a una hepatopatía terminal. Por ejemplo, las enfermedades crónicas de la vía biliar no dan lugar a menudo a una cirrosis incluso en su fase final, mientras que los pacientes con hepatitis autoinmunitaria o hepatitis C curadas pueden tener una función hepática adecuada en presencia de cirrosis. Incluso en enfermedades que dan probablemente lugar a la cirrosis, como la hepatitis vírica no tratada, la hepatopatía alcohólica, la HGNA y las enfermedades metabólicas, la morfología y la fisiopatología de la cirrosis pueden variar en cada una de ellas.

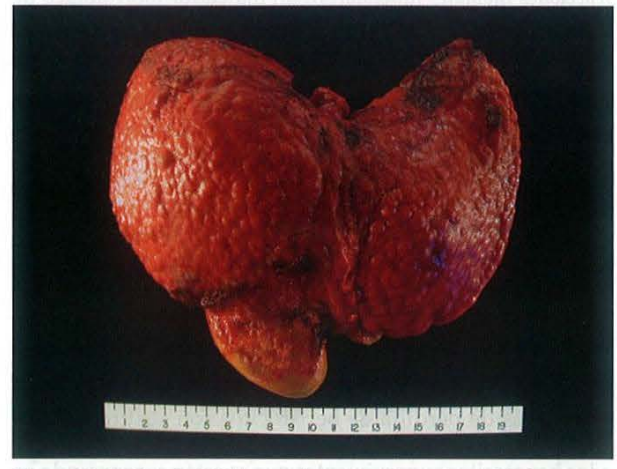


Figura 16.5 Cirrosis debida a una hepatitis vírica crónica. Obsérvense las cicatrices amplias que separan los nódulos regenerativos que sobresalen en la superficie hepática.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

La insuficiencia hepática en la enfermedad hepática **crónica** se ha asociado más a menudo a la cirrosis, que se caracteriza por la transformación difusa de todo el hígado en **nódulos parenquimatosos regenerativos rodeados de bandas fibrosas.** La naturaleza nodular del proceso es bastante evidente a simple vista (v. fig. 16.5) y con microscopio (fig. 16.6A). El tamaño de los nódulos, el patrón de cicatrización (que une los espacios porta entre sí o los espacios porta a ciertas venas), el grado de pérdida parenquimatosa y la frecuencia de trombosis vascular (en particular de la vena porta) varían entre enfermedades e incluso, en algunos casos, entre individuos con la misma enfermedad.

Como se mencionó anteriormente, la activación y diferenciación de las células troncales da lugar a estructuras tubulares, la también llamada reacción tubular. **En la enfermedad hepática crónica, las reacciones tubulares aumentan con la progresión de la enfermedad y suelen ser más prominentes en la cirrosis.** Las reacciones tubulares pueden incitar cierta cicatrización en la enfermedad hepática crónica y así tener un efecto negativo sobre la hepatopatía progresiva.

La **regresión de la fibrosis** e incluso de la cirrosis totalmente establecida puede seguir a la remisión o cura de la enfermedad. Las cicatrices se adelgazan, se compactan de forma densa y finalmente empiezan a fragmentarse (fig. 16.6B). A medida que se rompen los tabiques fibrosos, nódulos adyacentes de parénquima en regeneración se unen en grandes islotes. Todos los hígados cirróticos muestran elementos de progresión y regresión, y su equilibrio viene dado por la gravedad y persistencia de la enfermedad subyacente.

Características clínicas

Alrededor del 40% de los sujetos con cirrosis son asintomáticos hasta las fases más avanzadas de la enfermedad. Incluso en las fases tardías, se presentan con manifestaciones clínicas inespecíficas, como la anorexia, la pérdida de peso, la debilidad y, finalmente, los signos y síntomas de la insuficiencia hepática expuestos antes. La ictericia, la encefalopatía y la coagulopatía pueden ser el resultado de una enfermedad hepática crónica, de forma análoga a lo que ocurre en la insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, hay algunas características adicionales significativas:

- La ictericia crónica grave puede llevar al *prurito* (picor), cuya intensidad puede ser tan profunda que los pacientes se arañen la piel desnuda y tengan riesgo de sufrir brotes repetidos de infecciones peligrosas para la vida. En algunos pacientes, el prurito intenso es la principal indicación para el trasplante hepático. El prurito también se observa con frecuencia asociado a otras enfermedades con colestasis, lo que indica su relación en parte con la acumulación corporal de sales biliares, pero se desconoce su patogenia precisa.
- La *hipertensión portal* es más frecuente y se manifiesta de forma más compleja en la insuficiencia hepática crónica que en la insuficiencia hepática aguda (fig. 16.7). Las *derivaciones portosistémicas* aparecen cuando el flujo sanguíneo se invierte desde la circulación portal a la sistémica. Estas derivaciones se producen sobre todo por la dilatación de vasos colaterales. Pero, sobre todo, las derivaciones venosas surgen siempre que las circulaciones sistémica y portal comparten lechos capilares comunes, y entre ellas las más importantes en la clínica son las *varices esofagogástricas*, que aparecen en alrededor del 40% de los sujetos con una hepatopatía avanzada. Estas causan a menudo una hematemesis masiva y con frecuencia mortal, particularmente cuando hay además coagulopatía. La hipertensión portal es frecuente y puede conducir a una *esplenomegalia* congestiva, que puede reducir el recuento de plaquetas debido al secuestro de estos elementos en la pulpa roja expandida.
- La *hiperestrogenemia* debida a la alteración del metabolismo de los estrógenos en los hombres con insuficiencia hepática crónica puede dar lugar al *eritema palmar* (un reflejo de la vasodilatación local) y a *angiomas en araña* de la piel. Esta hiperestrogenemia masculina puede conducir al *hipogonadismo* y a la *ginecomastia*. El hipogonadismo también puede aparecer en las mujeres debido a la rotura del funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario.
- La mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas predisponen al desarrollo del *carcinoma hepatocelular* (CHC; se expone más adelante).

El curso y la gravedad de la enfermedad hepática crónica con cirrosis varían ampliamente de un paciente a otro. Incluso en casos en los que la cirrosis remite tras la remisión de la enfermedad o su cura, la hipertensión portal puede persistir debido a la presencia de derivaciones irreversibles.

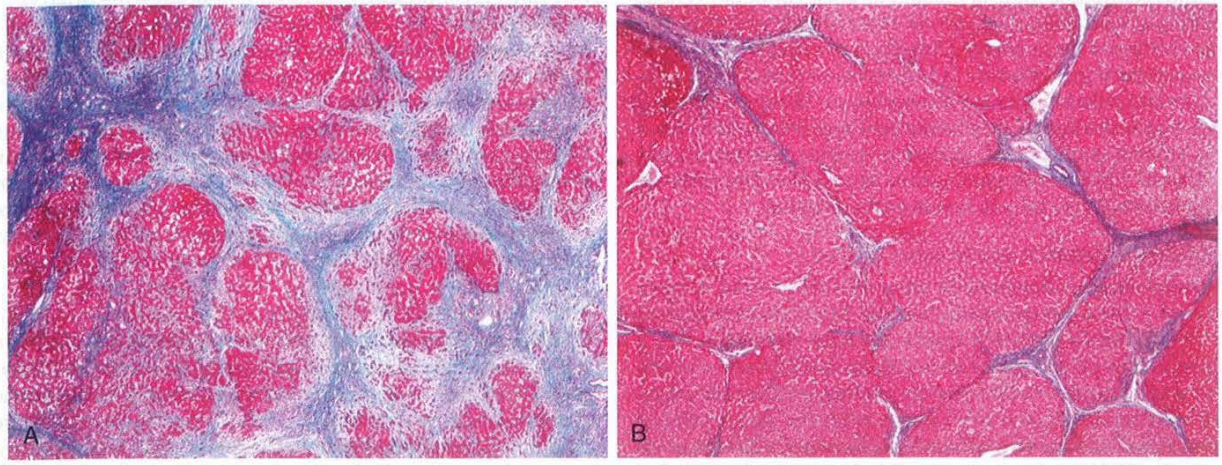


Figura 16.6 Cirrosis alcohólica en un bebedor activo (A) y tras un largo período de abstinencia (B). (A) Bandas gruesas de colágeno separan nódulos cirróticos redondeados. (B) Después de 1 año de abstinencia, la mayoría de las cicatrices han desaparecido (tinción tricrómica de Masson). *(Por cortesía de los Dres. Hongfa Zhu e Isabel Fiel, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

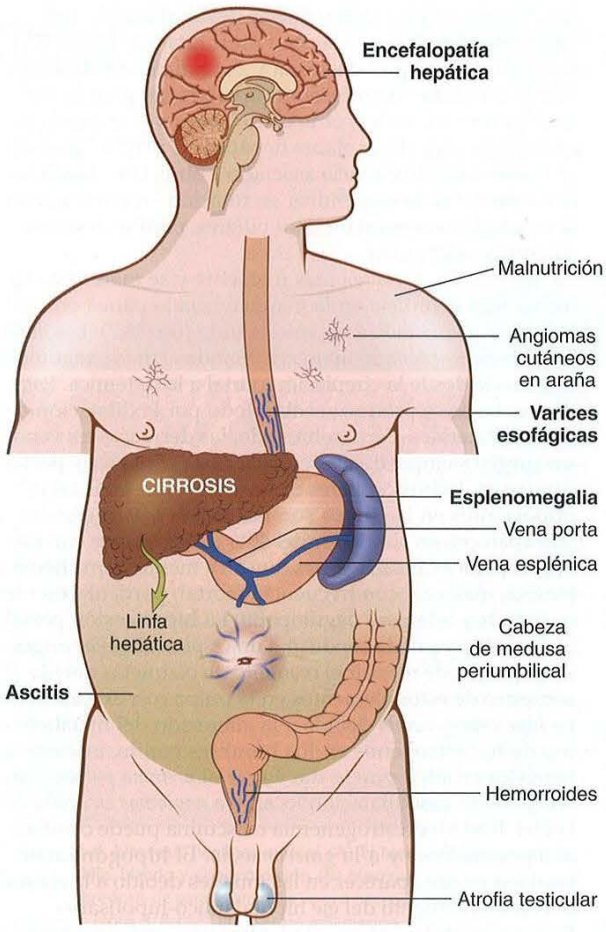


Figura 16.7 Principales consecuencias clínicas de la hipertensión portal en presencia de cirrosis, mostradas en el hombre. En las mujeres, son frecuentes la oligomenorrea, la amenorrea y la esterilidad como resultado del hipogonadismo.

Las causas de muerte son la insuficiencia hepática (como en la hepatopatía aguda) y el CHC. Las observaciones clínicas y de laboratorio son los principales criterios usados para calibrar el pronóstico y la progresión de la enfermedad. En algunos centros, se mide la presión de enclavamiento venoso portal para evaluar el grado de obstrucción vascular. Las observaciones de la biopsia hepática se correlacionan con la presencia y gravedad de la hipertensión portal. Por ejemplo, es improbable que las muestras con tabiques fibrosos finos y grandes islotes de parénquima regenerado se asocien a la hipertensión portal, mientras que las bandas anchas de fibrosis y pérdida de parénquima anuncian el desarrollo de la hipertensión portal y la hepatopatía terminal.

Insuficiencia hepática aguda sobre crónica

Algunos sujetos, después de años de enfermedad crónica estable y bien compensada, sufren bruscamente signos de insuficiencia hepática aguda. En tales pacientes, hay a menudo una cirrosis establecida con derivaciones vasculares extensas o grandes volúmenes de parénquima hepático funcionante con un aporte vascular en el límite, que en ambos casos dejan al hígado vulnerable a lesiones superpuestas en potencia mortales. La mortalidad a corto plazo de los pacientes con esta forma de insuficiencia hepática es de en torno al 50%.

La lesión hepática que causa la descompensación brusca de los pacientes con una enfermedad hepática crónica es superinfección por hepatitis D en los que padecen una hepatitis B crónica, aparición de resistencia al tratamiento médico en aquellos con una hepatitis vírica, desarrollo de una colangitis bacteriana ascendente en los pacientes con colangitis esclerosante primaria, o sustitución del parénquima hepático por un carcinoma primario o metastásico. En otros casos, la causa puede ser un trastorno sistémico, como una septicemia, una insuficiencia cardíaca aguda o una lesión tóxica superpuesta que llevan a un paciente cirrótico bien compensado a la insuficiencia hepática.

RESUMEN

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

- La insuficiencia hepática puede seguir a una lesión aguda o crónica, o puede aparecer como una lesión aguda superpuesta a una enfermedad hepática crónica por lo demás bien compensada.
- La regla nemotécnica para las causas de la insuficiencia hepática aguda es:
  - A: paracetamol *(acetaminophen)*, hepatitis A, hepatitis autoinmunitaria.
  - B: hepatitis B.
  - C: criptógena, hepatitis C.
  - D: fármacos *(drugs)*/toxinas, hepatitis D.
  - E: hepatitis E, causas «esotéricas» (enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari).
  - F: cambio graso *(fatty)* del tipo microvesicular (hígado graso del embarazo, valproato, tetraciclina, síndrome de Reye).
- Las secuelas potencialmente mortales de la insuficiencia hepática son la coagulopatía, la encefalopatía, la hipertensión portal y la ascitis, el síndrome hepatorrenal y la hipertensión portopulmonar.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Hepatitis vírica

La terminología de las hepatitis víricas agudas y crónicas puede ser confusa, porque la misma palabra, *hepatitis*, puede usarse para describir varias entidades diferentes; una atención cuidadosa al contexto puede aclarar su significado en cualquier situación. En primer lugar, *hepatitis* es el nombre aplicado a los virus (virus de la hepatitis A, B, C, D y E) que son *hepatótropos*, es decir, que muestran una afinidad específica por el hígado. En segundo lugar, *hepatitis* se aplica a los patrones de lesiones hepáticas agudas y crónicas que producen no solo virus hepatótropos, sino también la lesión producida por otros virus como el VEB, el CMV y el virus de la fiebre amarilla, así como reacciones autoinmunitarias, fármacos y toxinas. En esta sección, nos centraremos en las principales características de los virus hepatótropos, que se resumen en la tabla 16.2, y expondremos las características clínico-patológicas de las hepatitis víricas agudas y crónicas.

Virus de la hepatitis A (VHA)

El VHA suele producir una infección benigna autolimitada que no induce hepatitis crónica y pocas veces (en alrededor del 0,1% de los casos) una hepatitis fulminante. El VHA tiene un período de incubación de 3-6 semanas. Suele eliminarse mediante la respuesta inmunitaria del huésped, de modo que no establece un estado de portador. La infección se da en todo el mundo y es endémica en países con higiene y condiciones sanitarias deficientes.

booksmedicos.org

Tabla 16.2 Virus de la hepatitis

Virus	Hepatitis A (VHA)	Hepatitis B (VHB)	Hepatitis C (VHC)	Hepatitis D (VHD)	Hepatitis E (VHE)
Genoma vírico	ARNmc	ADNbc parcialmente	ARNmc	ARNmc circular defectuoso	ARNmc
Familia vírica	Hepatovirus; relacionado con picornavirus	Hepadnavirus	*Flaviviridae*	Partícula subvírica en familia *Deltaviridae*	Calicivirus
Vía de transmisión	Fecal-oral (agua o alimento contaminados)	Parenteral, contacto sexual, perinatal	Parenteral; el consumo intranasal de cocaína es un factor de riesgo	Parenteral	Fecal-oral
Período de incubación	2-6 semanas	2-26 semanas (media 8 semanas)	4-26 semanas (media 9 semanas)	Igual que el VHB	4-5 semanas
Frecuencia de enfermedad hepática crónica	Nunca	5-10%	> 80%	10% (coinfección); 90-100% en superinfección	Solo en huéspedes inmunodeprimidos
Diagnóstico	Detección de anticuerpos IgM séricos	Detección de HBsAg o anticuerpo frente a HBcAg; PCR de ADN del VHB	ELISA para detección de anticuerpos; PCR para ARN del VHC	Detección de anticuerpos IgM e IgG, ARN del VHD en el suero o HDAg en biopsia hepática	Detección de anticuerpos IgM e IgG en el suero; PCR para ARN del VHE

ADNbc, ADN bicatenario; *ARNmc*, ARN monocatenario; *ELISA*, enzimoinmunoanálisis de adsorción; *HBcAg*, antígeno nuclear de la hepatitis B; *HBsAg*, antígeno de superficie de la hepatitis B; *HDAg*, antígeno de la hepatitis D.
Tomado de Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, editors: *Gastrointestinal and liver pathology*, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

La infección aguda por el VHA tiende a causar una enfermedad febril asociada a ictericia y síntomas inespecíficos como la astenia y la pérdida de apetito. En general, el VHA es responsable de alrededor del 25% de los casos de hepatitis aguda clínica en todo el mundo.

El VHA es un picornavirus ARN positivo pequeño y sin cubierta que ocupa su propio género, *Hepatovirus*. A nivel ultraestructural, el VHA es una cápside icosaédrica de 27 nm de diámetro. El receptor para el VHA es HAVcr-1, una glucoproteína de membrana que también puede servir de receptor para el virus del Ébola. *El VHA se propaga por ingestión de agua y alimentos contaminados y se elimina en las heces desde 2 a 3 semanas antes hasta 1 semana después del comienzo de la ictericia.* De este modo, el contacto personal cercano con un sujeto infectado o la contaminación fecal-oral son responsables de la mayoría de los casos y explican los brotes en marcos institucionales como escuelas y guarderías, así como las epidemias debidas al agua en lugares donde las personas viven en condiciones de hacinamiento y falta de higiene. El VHA también puede detectarse en el suero y en la saliva de los sujetos infectados.

En los países desarrollados, las infecciones esporádicas pueden contraerse por el consumo de marisco fresco o al vapor que haya concentrado el virus del agua de mar contaminada con excrementos humanos. Los trabajadores infectados de la industria alimentaria son otra fuente de brotes. El propio VHA no parece citopático. La respuesta inmunitaria celular, en particular en la que participan linfocitos T CD8+ citotóxicos, interviene en la lesión hepatocelular mediada por el VHA.

Como la viremia de VHA es transitoria, la transmisión a través de la sangre es muy inusual; por lo tanto, en la sangre destinada a la donación no se busca específicamente este virus. El anticuerpo IgM frente al VHA aparece en la sangre al comienzo de los síntomas y es un marcador fiable de la infección aguda (fig. 16.8). La eliminación de virus por las heces finaliza cuando los títulos de IgM aumentan. La respuesta IgM suele declinar en pocos meses tras la aparición de la IgG anti-VHA, que persiste durante años, lo que confiere a menudo inmunidad para toda la vida. Sin embargo, no disponemos de pruebas habituales para detectar IgG anti-VHA; la presencia de IgG anti-VHA se infiere de la diferencia entre la IgM total y la anti-VHA. La vacuna contra el VHA, disponible desde 1992, previene la infección.

Virus de la hepatitis B (VHB)

El resultado de la infección por el VHB varía ampliamente y provoca: 1) hepatitis aguda con recuperación y eliminación del virus; 2) hepatitis crónica no progresiva; 3) enfermedad crónica progresiva que termina en cirrosis; 4) hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva, y 5) un estado de

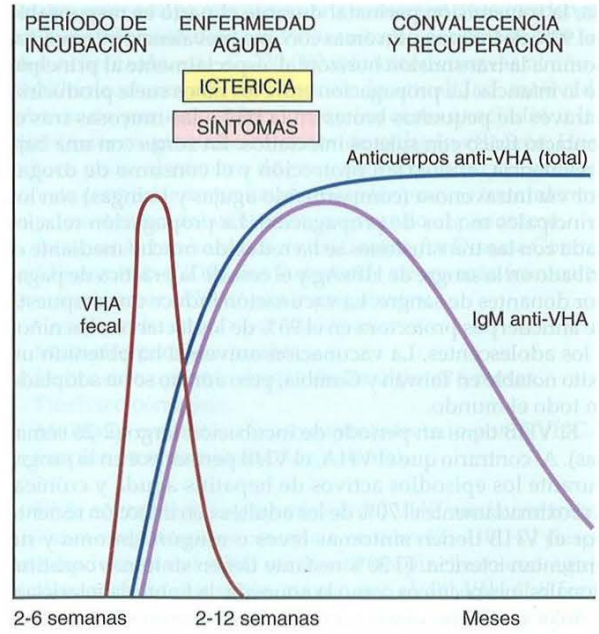


Figura 16.8 Cambios temporales en los marcadores serológicos de la hepatitis A aguda. *VHA*, virus de la hepatitis A.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

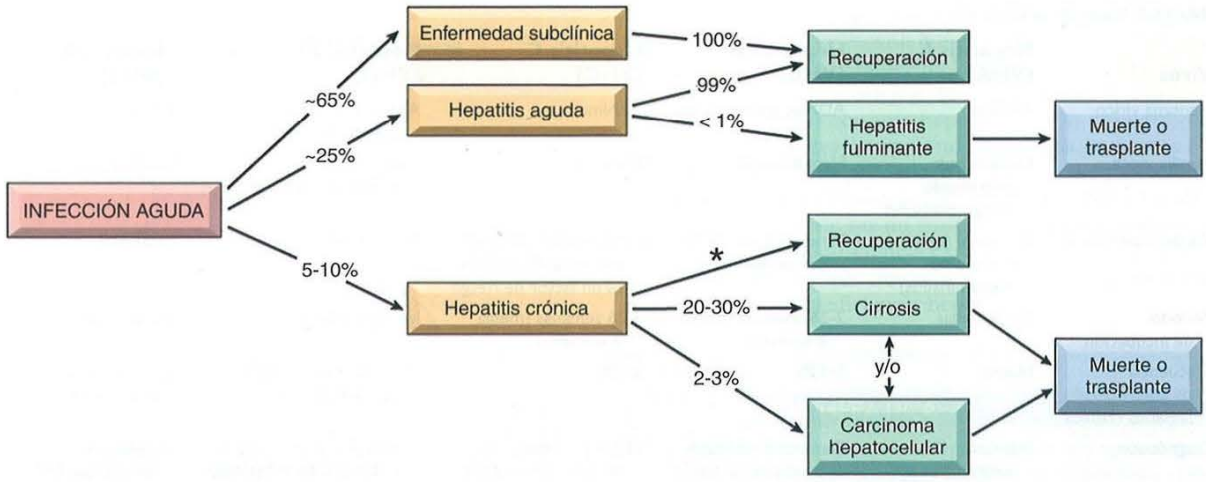


Figura 16.9 Posibles resultados de la hepatitis B en adultos, con sus frecuencias aproximadas en EE. UU. *Se produce una eliminación espontánea del HBsAg durante la infección por el VHB crónica con una incidencia anual estimada del 1-2% en los países occidentales. Como se menciona en el texto, los términos hepatitis fulminante e insuficiencia hepática aguda se emplean como sinónimos.

portador «sano» asintomático. La enfermedad hepática crónica inducida por el VHB es también una precursora importante del desarrollo del CHC. En la figura 16.9 se muestran las frecuencias aproximadas de varios resultados clínicos de la infección por el VHB.

La hepatopatía debida a la infección por el VHB es un problema global de salud enorme. Un tercio de la población mundial (2.000 millones de individuos) ha sido infectada por el VHB, y 400 millones de ellos tienen infecciones crónicas. El 75% de los portadores crónicos viven en Asia y el anillo del Pacífico occidental. La prevalencia global de hepatitis B crónica varía entre más del 8% en partes de África a menos del 2% en Europa occidental, Norteamérica y Australia.

El modo de transmisión del VHB también varía con la zona geográfica. En regiones del mundo con una elevada prevalencia, la transmisión perinatal durante el parto es responsable del 90% de los casos. En áreas con una prevalencia intermedia, domina la transmisión horizontal, especialmente al principio de la infancia. La propagación entre los niños suele producirse a través de pequeños brotes en la piel o las mucosas tras el contacto físico con sujetos infectados. En zonas con una baja prevalencia, el sexo sin protección y el consumo de drogas por vía intravenosa (compartiendo agujas y jeringas) son los principales modos de propagación. La propagación relacionada con las transfusiones se ha reducido mucho mediante el cribado en la sangre de HBsAg y el cese de la práctica de pagar por donantes de sangre. La vacunación induce una respuesta de anticuerpos protectora en el 95% de los lactantes, los niños y los adolescentes. La vacunación universal ha obtenido un éxito notable en Taiwán y Gambia, pero aún no se ha adoptado en todo el mundo.

El VHB tiene un período de incubación largo (2-26 semanas). Al contrario que el VHA, el VHB permanece en la sangre durante los episodios activos de hepatitis aguda y crónica. Aproximadamente el 70% de los adultos con infección reciente por el VHB tienen síntomas leves o ningún síntoma y no presentan ictericia. El 30% restante tienen síntomas constitucionales inespecíficos como la anorexia, la fiebre, la ictericia y el dolor en el hipocondrio derecho. En la mayoría de los casos, la infección es autolimitada y se resuelve sin tratamiento, pero se produce una enfermedad crónica en el 10% de los sujetos infectados. La hepatitis fulminante es muy inusual, pero se produce en alrededor del 0,1-0,5% de los sujetos con infecciones agudas.

El VHB es un miembro de *Hepadnaviridae*, una familia de virus ADN que causan hepatitis en múltiples especies animales. El genoma del VHB es ADN circular en parte bicatenario, de 3.200 nucleótidos, con cuatro marcos de lectura abiertos que codifican las siguientes proteínas:

- *Proteína «nuclear» de nucleocápside* (HBcAg, antígeno nuclear de la hepatitis B) y un polipéptido más largo con una región prenuclear y nuclear, denominado HBeAg (antígeno e de la hepatitis B). La región prenuclear dirige la secreción del polipéptido HBeAg a la sangre, mientras que el HBcAg permanece en los hepatocitos, donde participa en el ensamblaje de los viriones.
- *Glucoproteínas de la cubierta* (HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B). Los hepatocitos infectados sintetizan y secretan cantidades masivas de glucoproteínas de la cubierta no infecciosas (sobre todo HBsAg pequeño).
- La *polimerasa A (Pol)* con actividad de polimerasa del ADN y de transcriptasa inversa, que posibilita la replicación genómica que se produce a través de un único ciclo ADN → ARN → ADN a través de una plantilla de ARN intermedio. Esta polimerasa inusual es el objetivo de fármacos usados para tratar la hepatitis B (se describe más adelante).
- *Proteína HBx*, que es necesaria para la replicación del virus y puede actuar como transactivador de la transcripción de genes víricos y de una amplia variedad de genes del huésped. Se la ha implicado en la patogenia del cáncer hepático asociado al VHB.

El curso de la enfermedad puede seguirse en la clínica vigilando ciertos marcadores séricos (fig. 16.10).

- El HBsAg aparece antes del comienzo de los síntomas, alcanza un valor máximo durante la enfermedad sintomática y después suele declinar hasta alcanzar concentraciones indetectables en 12 semanas (aunque puede persistir en ocasiones hasta 24 semanas).
- Los anticuerpos anti-HBs aparecen después del final de la enfermedad aguda y no suelen detectarse hasta algunas

booksmedicos.org

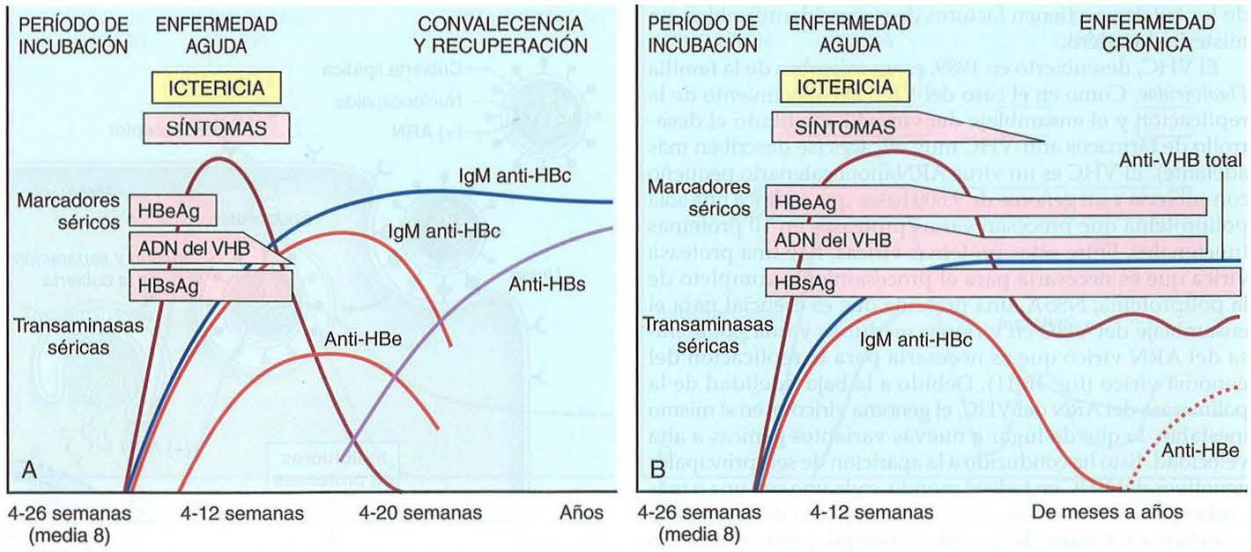


Figura 16.10 Cambios temporales en los marcadores serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B. (A) Infección aguda con resolución. (B) Progresión a la infección crónica. Obsérvese que, en algunos casos de infección crónica por el VHB, las transaminasas séricas pueden ser normales.

semanas o varios meses después de que desaparezca el HBsAg. Los anticuerpos anti-HBs pueden persistir durante toda la vida y confieren protección, que es la base de las vacunas actuales que contienen HBsAg.

- El HBeAg y el ADN del VHB aparecen en el suero poco después del HBsAg y traducen una replicación vírica activa. La persistencia del HBeAg es un indicador de la progresión a la hepatitis crónica. La aparición de anticuerpos anti-HBe implica que una infección ha alcanzado su máximo y va a disminuir.
- La IgM anti-HBc se hace detectable en el suero poco después del comienzo de los síntomas, concurrente con el comienzo de la elevación de las concentraciones séricas de aminotransferasas (indicativa de destrucción de hepatocitos). En un período de meses, el anticuerpo IgM anti-HBc es sustituido por IgG anti-HBc. Como es el caso de los anticuerpos anti-HAV, no hay ningún análisis directo de IgG anti-HBc; su presencia se infiere de la reducción de la IgM anti-HBc en presencia de un aumento de los anti-HBc totales.

En ocasiones, surgen cepas mutadas de VHB que no producen HBeAg pero se replican y expresan HBcAg. En tales pacientes, el HBeAg puede ser bajo o indetectable a pesar de la presencia de ADN del VHB en el suero. Un segundo hecho ominoso es la aparición de mutantes del VHB en los sujetos vacunados que se replican en presencia de anticuerpos anti-HBs normalmente protectores.

La respuesta inmunitaria del huésped es el principal determinante del resultado de la infección. Los mecanismos inmunitarios innatos protegen al huésped durante las primeras fases de la infección, y una fuerte respuesta de linfocitos CD4+ y CD8+ productores de interferón γ específicos frente al virus se asocia a la resolución de la infección aguda. El VHB no es en general directamente hepatotóxico, y la mayor parte de la lesión del hepatocito se debe a los linfocitos T CD8+ citotóxicos que atacan a las células infectadas.

La edad del paciente en el momento de la infección es el mejor factor predictivo de la cronicidad. En general, cuanto menor es la edad en el momento de la infección por el VHB, mayor es la probabilidad de una infección crónica. El tratamiento de la hepatitis B crónica con inhibidores de la polimerasa vírica e interferón puede reducir la progresión de la enfermedad, disminuir el daño hepático y prevenir la cirrosis hepática o el cáncer hepático, pero no elimina la infección. Debido a ello, el tratamiento fracasa en ocasiones debido a la aparición de virus portadores de mutaciones que inducen una resistencia farmacológica.

Virus de la hepatitis C (VHC)

El VHC es la principal causa de hepatopatía, con aproximadamente 170 millones de sujetos afectados en todo el mundo. Aproximadamente 4,1 millones de estadounidenses (1,6% de la población) tienen una infección crónica por el VHC. Es notable que se haya producido una reducción de la incidencia anual de infección desde el valor máximo a mediados de los años ochenta de más de 230.000 infecciones nuevas al año a 30.000 infecciones nuevas al año en la actualidad, motivada sobre todo por una reducción de los casos asociados a las transfusiones gracias a estudios de cribado eficaces. Hasta hace poco, el número de pacientes con infección crónica parecía continuar aumentando, pero los nuevos tratamientos (expuestos más adelante) están mejorando el panorama.

De acuerdo con los datos de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), los factores de riesgo más frecuentes de infección por el VHC son los siguientes:

- Consumo de drogas por vía intravenosa.
- Múltiples parejas sexuales.
- Haber sido operado dentro de los últimos 6 meses.
- Pinchazo con aguja.
- Múltiples contactos con un sujeto infectado por el VHC.
- Empleo en el campo médico o dental.

En la actualidad, la transmisión del VHC mediante transfusiones sanguíneas es cercana a cero en EE. UU.; el riesgo de adquisición del VHC mediante un pinchazo con aguja es alrededor de seis veces mayor que el del VIH (1,8 frente a 0,3%). En los niños, la principal vía de infección es la transmisión perinatal vertical a partir de la madre. Algunos pacientes tienen múltiples factores de riesgo, pero un tercio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los sujetos no tienen factores de riesgo identificables, un misterio duradero.

El VHC, descubierto en 1989, es un miembro de la familia *Flaviviridae*. Como en el caso del VIH, el conocimiento de la replicación y el ensamblaje del virus ha facilitado el desarrollo de fármacos anti-VHC muy eficaces (se describen más adelante). El VHC es un virus ARN monocatenario pequeño con cubierta y un genoma de 9.600 bases que codifica una sola poliproteína que procesan varias proteasas en 10 proteínas funcionales. Entre estas proteínas víricas, hay una proteasa vírica que es necesaria para el procesamiento completo de la poliproteína; NS5A, una proteína que es esencial para el ensamblaje del VHC en viriones maduros; y una polimerasa del ARN vírico que es necesaria para la replicación del genoma vírico (fig. 16.11). Debido a la baja fidelidad de la polimerasa del ARN del VHC, el genoma vírico es en sí mismo inestable, lo que da lugar a nuevas variantes génicas a alta velocidad. Esto ha conducido a la aparición de seis principales genotipos del VHC en todo el mundo, cada uno con una o más «subespecies». Las infecciones en la mayoría de los sujetos se deben a un virus de un solo genotipo, pero se generan nuevas variantes génicas en el huésped a medida que persiste la replicación del virus. Debido a ello, cada paciente suele resultar infectado por una población de variantes del VHC divergentes pero estrechamente relacionadas conocidas como *cuasiespecies*.

El período de incubación del VHC va de 4 a 26 semanas, con una media de 9 semanas. En alrededor del 85% de los sujetos, la infección aguda es asintomática y pasa desapercibida. Se detecta ARN del VHC en la sangre durante 1 a 3 semanas, coincidente con las elevaciones de las transaminasas séricas (fig. 16.12). En la infección aguda sintomática por el VHC, se detectan anticuerpos anti-VHC solo el 50-70% de los pacientes; en el resto de los pacientes, los anticuerpos anti-VHC aparecen pasadas 3-6 semanas. El curso clínico de la hepatitis aguda por el VHC es más leve que el del VHB. No se sabe por qué solo una pequeña minoría de los sujetos pueden eliminar la infección por el VHC.

La infección persistente y la hepatitis crónica son las características principales de la infección por el VHC, a pesar de la naturaleza generalmente asintomática de la enfermedad aguda. Al contrario que en el VHB, la enfermedad crónica se produce en la mayoría de los sujetos infectados por el VHC (80-90%), y surge finalmente una cirrosis en hasta un tercio de ellos. Los mecanismos que llevan a la cronicidad no se entienden bien, pero está claro que el virus usa múltiples estrategias para evadirse de la inmunidad antivírica del huésped. Además de la generación rápida de variantes génicas, que pueden permitir al virus eludir los anticuerpos neutralizantes, el VHC codifica proteínas que inhiben a los receptores de tipo *Toll* y las señales del interferón en los hepatocitos, actividades que de otro modo permitirían a los hepatocitos resistir la infección vírica.

En la infección crónica por el VHC, el ARN del VHC circulante persiste en el 90% de los pacientes a pesar de la presencia de anticuerpos neutralizantes (v. fig. 16.12). Por ello deben realizarse pruebas de detección de ARN del VHC con el fin de confirmar el diagnóstico de la infección crónica por el virus. Una manifestación clínica característica de la infección crónica por el VHC es la de las elevaciones episódicas de las aminotransferasas séricas separadas por períodos de normalidad o casi de las concentraciones de enzimas. Sin embargo, incluso los pacientes infectados por el VIH con transaminasas normales tienen un riesgo elevado de sufrir una lesión hepática permanente, y cualquiera con ARN de VHC

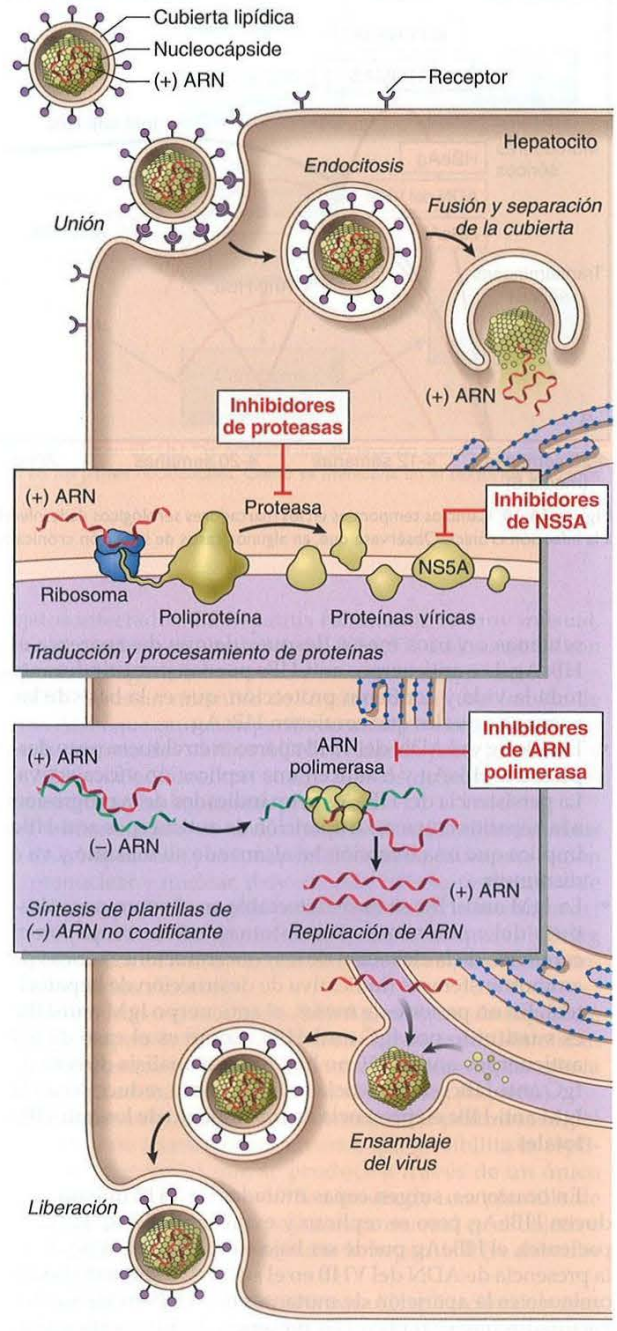


Figura 16.11 Ciclo vital de la hepatitis C. Se muestran la entrada, la replicación, el ensamblaje y el brote de los virus, subrayando los pasos que pueden abordarse eficazmente con fármacos antivirales.

detectable en el suero necesita tratamiento y un seguimiento médico prolongado.

Afortunadamente, **los últimos años han sido testigos de mejoras espectaculares en el tratamiento de la infección por el VHC que nacen del desarrollo de fármacos que se dirigen específicamente contra la proteasa, la polimerasa del ARN y la**

booksmedicos.org

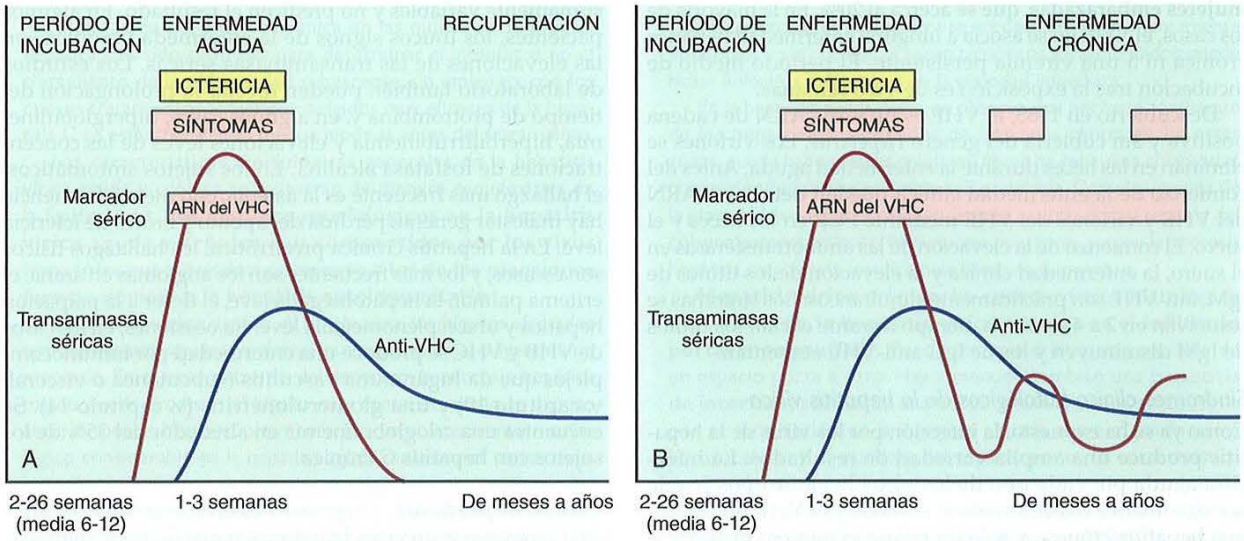


Figura 16.12 Cambios temporales en los marcadores serológicos de la hepatitis C. (A) Infección aguda con resolución. (B) Progresión a la infección crónica.

proteína NS5A del virus, todas necesarias para la producción del virus (v. fig. 16.11). El tratamiento combinado con estos fármacos (una estrategia semejante a la del triple tratamiento para el VIH) ha resultado muy eficaz. El objetivo del tratamiento actual es erradicar el ARN del VHC, lo que se define por la ausencia de ARN detectable del VHC en la sangre 6 meses después de suspenderse el tratamiento y se asocia a una elevada probabilidad de cura. En la actualidad, alrededor del 95% de las infecciones por el VHC son curables, y es de esperar que esta cifra aumente a medida que dispongamos de nuevos fármacos antivíricos. El principal inconveniente de este avance es su alto coste; un curso curativo de tratamiento farmacológico cuesta unos 100.000 dólares, y se calcula que el tratamiento de las infecciones por el VHC puede generar solo en EE. UU. un gasto de más de 50.000 millones de dólares en los siguientes 5 años.

Virus de la hepatitis D (VHD)

También denominado *agente delta* (*δ*), el VHD es un virus ARN único que depende de su ciclo vital en el VHB. La infección por el VHD surge en los siguientes marcos:

- *Coinfección* por el VHD y el VHB. Primero debe establecerse el VHB para proporcionar HBsAg, necesario para la producción de viriones completos de VHD. La coinfección por el VHB y el VHD se asocia a mayores cifras de hepatitis aguda grave y de insuficiencia hepática fulminante, en particular en los consumidores de drogas por vía intravenosa, y cifras altas de progresión a la infección crónica, que a menudo se ve complicada por la aparición del cáncer hepático.
- La *superinfección* de un portador crónico del VHB por el VHD. La superinfección se presenta 30-50 días después en forma de una hepatitis aguda grave en un portador no detectado antes del VHB o como una exacerbación de una hepatitis B crónica previa. La infección crónica por el VHD se produce en el 80-90% de tales pacientes. La superinfección puede tener dos fases: una fase aguda con replicación activa del VHD y supresión del VHB con concentraciones altas de ALT, seguida de una fase crónica en la que disminuye la replicación del VHD, aumenta la replicación del VHB, las concentraciones de ALT fluctúan y la enfermedad progresa a la cirrosis y el cáncer hepatocelular.

La infección por el VHD se produce en todo el mundo y afecta a unos 15 millones de sujetos (alrededor del 5% de los 300 millones de sujetos infectados por el VHB). Su prevalencia varía, y es más alta en la cuenca amazónica, África, Oriente Medio y sur de Italia, y menor en el sudeste de Asia y China. En la mayoría de los países occidentales, se limita en gran medida a los consumidores de drogas por vía intravenosa y a aquellos que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas.

El ARN del VHD es detectable en la sangre y en el hígado en el momento del comienzo de la enfermedad sintomática aguda. La IgM anti-VHD es un marcador fiable de una exposición reciente al VHD, pero suele ser de corta duración. La coinfección aguda por el VHD y el VHB se asocia a la presencia de IgM frente a HDAg y HBcAg (lo que denota una nueva infección por hepatitis B). Con la hepatitis D crónica que surge de una superinfección por el VHD, hay HBsAg en el suero y los anticuerpos anti-VHD (IgG e IgM) persisten durante meses o más. Debido a su dependencia del VHB, la infección por el VHD se previene mediante la vacunación frente al VHB.

Virus de la hepatitis E (VHE)

El VHE provoca una infección de transmisión entérica a través del agua que suele producir una enfermedad autolimitada. El virus suele infectar a adultos jóvenes o de mediana edad. El VHE es una enfermedad zoonótica con reservorios animales entre los que se encuentran monos, gatos, cerdos y perros. Se han descrito epidemias en Asia y el subcontinente indio, África subsahariana y México, y se han visto casos esporádicos en naciones occidentales, en particular allí donde abundan las granjas porcinas, y en los viajeros que vuelven de regiones con una elevada incidencia. De mayor importancia, la infección por el VHE es responsable del 30-60% de los casos de hepatitis aguda esporádica en la India, lo que supera la frecuencia del VHA. **Una característica particular de la infección por el VHE es su elevada mortalidad en las**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mujeres embarazadas, que se acerca al 20%. En la mayoría de los casos, el VHE no se asocia a ninguna enfermedad hepática crónica ni a una viremia persistente. El período medio de incubación tras la exposición es de 4 a 5 semanas.

Descubierto en 1983, el VHE es un virus ARN de cadena positiva y sin cubierta del género *Hepevirus*. Los viriones se eliminan en las heces durante la enfermedad aguda. Antes del comienzo de la enfermedad clínica pueden detectarse ARN del VHE y viriones del VHE mediante PCR en las heces y el suero. El comienzo de la elevación de las aminotransferasas en el suero, la enfermedad clínica y la elevación de los títulos de IgM anti-VHE son prácticamente simultáneos. Los síntomas se resuelven en 2 a 4 semanas, tiempo durante el cual los títulos de IgM disminuyen y los de IgG anti-VHE aumentan.

Síndromes clínico-patológicos de la hepatitis vírica

Como ya se ha expuesto, la infección por los virus de la hepatitis produce una amplia variedad de resultados. La infección aguda por cada uno de los virus hepatótropos puede ser sintomática o asintomática. El VHA y el VHE no causan una hepatitis crónica, y solo un pequeño número de adultos infectados por el VHB presentan una hepatitis crónica. Por el contrario, el VHC es notorio por producir infecciones crónicas. La hepatitis fulminante es inusual y se ve sobre todo en las infecciones por el VHA, el VHB o el VHD. Aunque el VHB y el VHC son responsables de la mayoría de los casos de hepatitis crónica, hay otras muchas causas de presentaciones clínico-patológicas análogas, como la hepatitis autoinmunitaria y las hepatitis inducidas por fármacos y toxinas (se expondrán más adelante). Por lo tanto, los estudios serológicos y moleculares son esenciales para el diagnóstico de la hepatitis vírica y distinguir los diferentes tipos.

Infección asintomática aguda con recuperación. Los pacientes de este grupo son identificados de forma accidental por unas transaminasas séricas elevadas o la presencia de anticuerpos antivíricos. Las infecciones por el VHA y el VHB, en particular en la infancia, son con frecuencia subclínicas.

Infección sintomática aguda con recuperación. Cualquiera que sea el virus implicado, la enfermedad aguda sigue un curso similar, que consiste en: 1) un período de incubación de duración variable (v. tabla 16.2); 2) una fase preictérica sintomática; 3) una fase ictérica sintomática, y 4) la convalecencia. La infectividad máxima tiene lugar durante los últimos días asintomáticos del período de incubación y los primeros días de los síntomas agudos.

Insuficiencia hepática fulminante. La hepatitis vírica es responsable de en torno al 12% de los casos de insuficiencia hepática fulminante; de ellos, dos tercios se deben a la infección por el VHB y el resto, por el VHA. La supervivencia durante más de 1 semana puede permitir la recuperación por medio de la replicación de los hepatocitos residuales. La activación de las células progenitoras en los conductos de Hering da lugar a reacciones tubulares muy prominentes que suelen ser insuficientes para conseguir una restitución completa. La insuficiencia hepática fulminante que sigue a una hepatitis vírica aguda se trata con medidas de apoyo. El trasplante hepático es la única opción en los pacientes cuya enfermedad no se resuelve, ya que la muerte por infecciones secundarias y fracaso de otros órganos es de otro modo inevitable.

Hepatitis crónica. La hepatitis crónica se define como una enfermedad hepática persistente o recidivante durante un período de más de 6 meses. Las características clínicas son sumamente variables y no predicen el resultado. En algunos pacientes, los únicos signos de la enfermedad crónica son las elevaciones de las transaminasas séricas. Los estudios de laboratorio también pueden revelar la prolongación del tiempo de protrombina y, en algunos casos, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia y elevaciones leves de las concentraciones de fosfatasa alcalina. En los sujetos sintomáticos, el hallazgo más frecuente es la astenia; con menor frecuencia hay malestar general, pérdida del apetito y brotes de ictericia leve. En la hepatitis crónica precirrótica, los hallazgos físicos son escasos, y los más frecuentes son los angiomas en araña, el eritema palmar, la hepatomegalia leve, el dolor a la palpación hepática y una esplenomegalia leve. En ocasiones, en los casos de VHB y VHC se produce una enfermedad por inmunocomplejos que da lugar a una vasculitis (subcutánea o visceral; v. capítulo 10) y una glomerulonefritis (v. capítulo 14). Se encuentra una crioglobulinemia en alrededor del 35% de los sujetos con hepatitis C crónica.

Estado de portador. Un *portador* es un sujeto con una infección crónica por un virus hepatótropo que no tiene signos de hepatopatía o tiene signos subclínicos de ella. En ambos casos, en particular el último, estos sujetos constituyen reservorios de la infección. En el caso del VHB, los «portadores sanos» suelen tener estudios séricos que muestran la falta de HBeAg, la presencia de anti-HBe, unas aminotransferasas normales y ADN de VHB en el suero bajo o indetectable, y biopsias hepáticas que revelan la falta de inflamación significativa o de lesión parenquimatosa. La infección por el VHB adquirida en las primeras fases de la vida en regiones endémicas (como el sudeste de Asia, China y África subsahariana) da lugar a un estado de portador en más del 90% de los casos, mientras que en regiones no endémicas el estado de portador es muy inusual. Por el contrario, se ha estimado que la infección por el VHC en EE. UU. produce un estado de portador en el 10-40% de los casos.

VIH y hepatitis vírica crónica. Debido a los modos de transmisión similares y factores de riesgo solapados, la coinfección por el VIH y los virus de la hepatitis es un problema clínico frecuente. En EE. UU., el 10% de los sujetos infectados por el VIH están coinfectados por el VHB y el 25% por el VHC, y, cuando no se tratan, las infecciones crónicas por el VHB y el VHC son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los sujetos infectados por el VIH, incluso en aquellos que reciben tratamiento eficaz contra el VIH. De forma análoga, en sujetos que progresan al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), la hepatopatía es la segunda causa más frecuente de muerte. Sin embargo, en los pacientes inmunocompetentes infectados por el VIH y adecuadamente tratados, la gravedad y la progresión de la infección por el VHB y el VHC y la respuesta al tratamiento del virus de la hepatitis se parecen a las de los sujetos no infectados por el VIH.

MORFOLOGÍA

La evaluación clínica de la hepatitis crónica exige en ocasiones una biopsia hepática además de los datos clínicos y serológicos. La biopsia hepática es útil para confirmar el diagnóstico clínico, excluir trastornos concomitantes frecuentes (p. ej., hepatopatía grasa, hemocromatosis), evaluar características histológicas asociadas a un mayor riesgo de neoplasia maligna (lo que se expone más adelante), graduar la extensión de la lesión e inflamación de los hepatocitos y estadificar la progresión de la cicatriz. Desde el punto de vista histórico, la graduación y la estadificación

booksmedicos.org

histológicas de la hepatitis crónica en las muestras de biopsia hepática han sido centrales para determinar si intentar o no el tratamiento de la enfermedad subyacente; sin embargo, con los nuevos tratamientos antivíricos dirigidos muy eficaces de la hepatitis C se están realizando menos biopsias antes del tratamiento.

Las características morfológicas generales de la hepatitis vírica aguda y crónica se muestran de manera esquemática en la figura 16.13. **Los cambios morfológicos en la hepatitis vírica aguda y crónica son compartidos por los virus hepatótropos y pueden parecerse a los de las reacciones farmacológicas o la hepatitis autoinmunitaria.**

Hepatitis vírica aguda. A simple vista, los hígados afectados por una hepatitis aguda leve tienen un aspecto normal o ligeramente moteado. En el otro extremo del espectro, la necrosis hepática masiva puede producir un hígado muy contraído, como se expuso anteriormente. Microscópicamente, hay un solapamiento morfológico considerable en la hepatitis aguda causada por varios virus hepatótropos. Como es típico en muchas infecciones víricas, las células mononucleares predominan en todas las fases de la hepatitis vírica. Una diferencia sutil es que el infiltrado mononuclear en la hepatitis A puede ser especialmente rico en células plasmáticas. La mayor parte de la lesión parenquimatosa está dispersa a lo largo del lobulillo hepático en forma de «necrosis en puntos» o **hepatitis lobulillar.** La inflamación portal en la hepatitis aguda es mínima o nula. Como se expuso anteriormente, la lesión del hepatocito puede dar lugar a una necrosis o apoptosis. En la primera, el citoplasma parece vacío, con solo briznas dispersas de restos citoplásmicos, y la rotura final de las membranas celulares conduce a una «pérdida» de hepatocitos. Allí permanece por debajo la estructura sinusoidal colapsada de reticulina y colágeno junto con macrófagos carroñeros. Con la apoptosis, los hepatocitos se encogen, se hacen intensamente eosinófilos y sus núcleos se hacen picnóticos y fragmentados; puede haber linfocitos T efectores en la vecindad inmediata.

En la hepatitis aguda grave, se observa una necrosis confluente de los hepatocitos alrededor de las venas centrales. En estas zonas, puede haber restos celulares, fibras de reticulina colapsadas, congestión/hemorragia e inflamación variable. Con el aumento de la gravedad, hay una necrosis en puente central-portal seguida del colapso parenquimatoso. En su forma más grave, surgen la necrosis hepática masiva y la insuficiencia hepática fulminante.

Hepatitis vírica crónica. La característica histológica definidora de la hepatitis vírica crónica es el infiltrado portal mononuclear. Puede ser leve o intenso y variable de un espacio porta a otro. Hay a menudo también una **hepatitis de interfase,** además de una hepatitis lobulillar, que se distingue por su localización en la interfase situada entre el parénquima hepatocelular y el estroma del espacio porta. La característica de este daño hepático crónico progresivo es la cicatrización. Al principio, solo los espacios porta exhiben fibrosis, pero, en algunos pacientes, con el tiempo, se extenderán tabiques fibrosos –bandas de cicatriz densa– entre los espacios porta. En los casos más graves, la cicatrización continua y la formación de nódulos conducen al desarrollo de la cirrosis, como se expuso anteriormente.

Ciertas características histológicas apuntan a etiologías víricas específicas en la hepatitis crónica. En la hepatitis B crónica, los **hepatocitos «en vidrio esmerilado»** (células con retículo endoplásmico llenas de HBsAg) son una característica diagnóstica, y la presencia de antígeno vírico en estas células puede confirmarse mediante una inmunotinción (fig. 16.14). Las biopsias hepáticas afectadas por la hepatitis C crónica muestran con

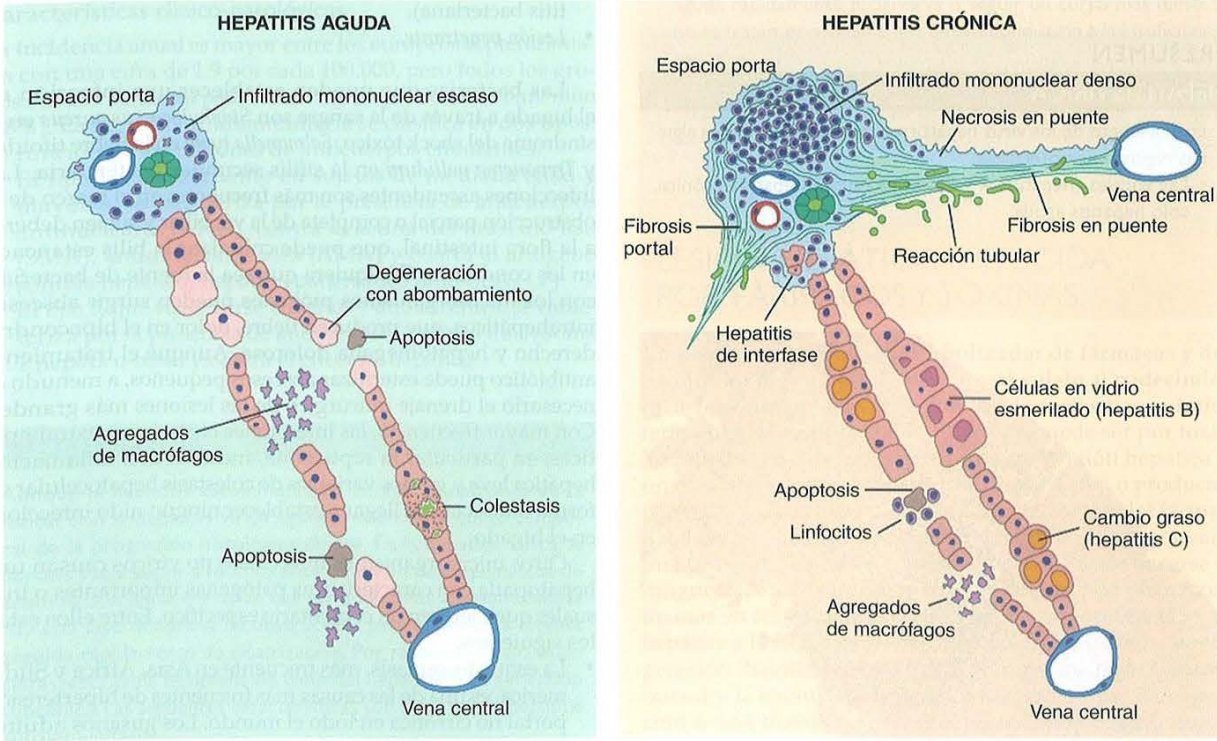


Figura 16.13 Características morfológicas de la hepatitis aguda y crónica. Hay muy poca infiltración portal mononuclear en la hepatitis aguda (o, en ocasiones, ninguna), mientras que en la hepatitis crónica los infiltrados portales son densos y prominentes: la característica definidora de la hepatitis crónica. La necrosis en puente y la fibrosis se muestran solo en el caso de la hepatitis crónica, pero la necrosis en puente también puede darse en la hepatitis aguda más grave. Las reacciones tubulares en la hepatitis crónica son mínimas en las primeras fases de la cicatrización, pero se hacen extensas en las últimas fases.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

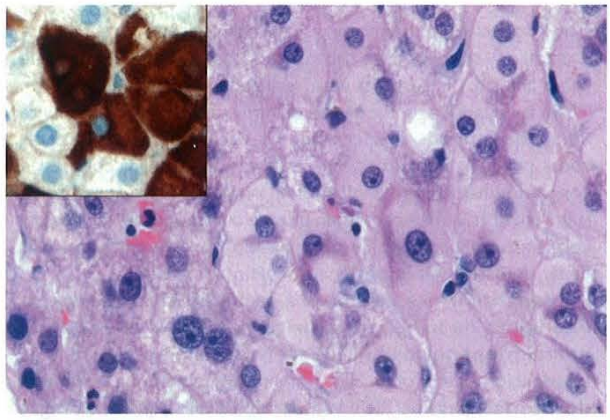


Figura 16.14 Hepatocitos en vidrio esmerilado en la hepatitis B crónica, causados por la acumulación de antígeno de superficie de la hepatitis B. La tinción con hematoxilina-eosina muestra la presencia de abundantes inclusiones citoplásmicas rosas finamente granulares; la inmunotinción *(recuadro)* con un anticuerpo específico confirma la presencia del antígeno de superficie *(marrón)*.

bastante frecuencia agregados linfocíticos grandes (fig. 16.15). La hepatitis C, en particular el genotipo 3, se asocia a menudo a cambios grasos en hepatocitos dispersos. La lesión de la vía biliar también es notable en algunos casos de hepatitis C y puede imitar los cambios histológicos observados en la colangitis biliar primaria (v. más adelante), pero los parámetros clínicos distinguen fácilmente estas dos enfermedades.

RESUMEN

HEPATITIS VÍRICA

- En el alfabeto de los virus hepatótropos pueden ser útiles algunas reglas mnemotécnicas:
  - Las vocales (hepatitis A y E) nunca causan hepatitis crónica, solo hepatitis aguda.
  - Solo las consonantes (hepatitis B, C, D) pueden causar una enfermedad crónica (C por consonante y por crónica).
  - La hepatitis B puede transmitirse por la sangre *(blood)*, el parto *(birthing)* y las relaciones sexuales (*bonking*, como se expresa en el Reino Unido).
  - La hepatitis C es el único virus que es más a menudo crónico que no (casi nunca se detecta en casos agudos; el 85% o más de los pacientes sufren hepatitis crónica, el 20% de los cuales sufrirán cirrosis).
  - La hepatitis D, el agente delta, es un virus defectuoso que exige la coinfección por la hepatitis B para poder infectar y replicarse.
  - La hepatitis E es endémica en regiones ecuatoriales y frecuentemente epidémica.
- Las células inflamatorias en la hepatitis vírica aguda y crónica son sobre todo linfocitos T; es el patrón de lesión el que es diferente, no la naturaleza del infiltrado.
- Los pacientes con infecciones prolongadas por el VHB o el VHC tienen un mayor riesgo de sufrir CHC.

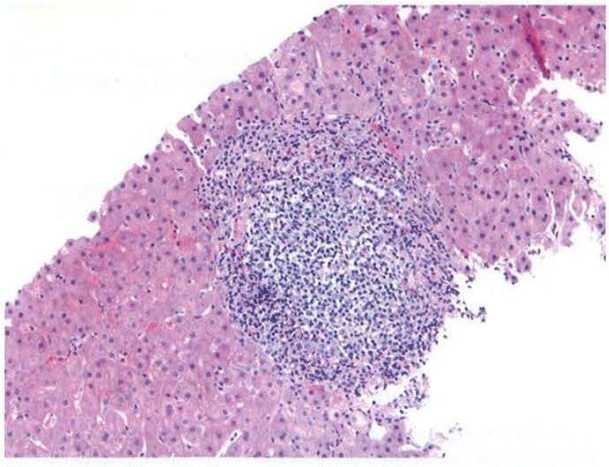


Figura 16.15 Hepatitis vírica crónica debida al VHC que muestra la expansión característica del espacio porta por un infiltrado linfocítico denso.

Infecciones bacterianas, parasitarias y helmínticas

Múltiples microorganismos pueden infectar el hígado y el árbol biliar, incluidos bacterias, hongos, helmintos y otros parásitos y protozoos. Los microorganismos infecciosos pueden alcanzar el hígado por varias vías:

- *Infección ascendente,* a través del intestino y la vía biliar (colangitis ascendente).
- *Siembra vascular,* sobre todo a través del sistema portal a través del tubo digestivo.
- *Invasión directa,* desde una fuente adyacente (p. ej., colecistitis bacteriana).
- *Lesión penetrante.*

Las bacterias que pueden establecer una infección en el hígado a través de la sangre son *Staphylococcus aureus* en el síndrome del shock tóxico, *Salmonella typhi* en la fiebre tifoidea y *Treponema pallidum* en la sífilis secundaria o terciaria. Las infecciones ascendentes son más frecuentes en el marco de la obstrucción parcial o completa de la vía biliar y suelen deberse a la flora intestinal, que puede colonizar la bilis estancada en los conductos. Cualquiera que sea la fuente de bacterias, con los microorganismos piógenos pueden surgir abscesos intrahepáticos, que producen fiebre, dolor en el hipocondrio derecho y hepatomegalia dolorosa. Aunque el tratamiento antibiótico puede esterilizar abscesos pequeños, a menudo es necesario el drenaje quirúrgico de las lesiones más grandes. Con mayor frecuencia, las infecciones bacterianas extrahepáticas, en particular la septicemia, inducen una inflamación hepática leve y grados variables de colestasis hepatocelular de forma indirecta, sin llegar a establecer ningún nido infeccioso en el hígado.

Otros microorganismos infecciosos no víricos causan una hepatopatía con características patógenas importantes o inusuales que merecen un comentario específico. Entre ellos están los siguientes:

- La esquistosomiasis, más frecuente en Asia, África y Sudamérica, es una de las causas más frecuentes de hipertensión portal no cirrótica en todo el mundo. Los gusanos adultos presentes en el intestino depositan numerosos huevos, algunos de los cuales llegan a la circulación portal, donde se alojan e inducen una reacción granulomatosa asociada a una fibrosis acentuada.

booksmedicos.org

- *Entamoeba histolytica*, una causa importante de disentería (v. capítulo 15), asciende en ocasiones al hígado a través de la circulación portal y produce focos secundarios de infección que pueden progresar a zonas necrosadas grandes llamadas abscesos ameboides hepáticos. Los abscesos ameboides son más frecuentes en el lóbulo derecho del hígado. La cavidad del absceso contiene hepatocitos necrosados, pero, al contrario que los abscesos piógenos, no hay neutrófilos.
- La infección hepática por trematodos, sobre todo en el sudeste de Asia, se asocia a una elevada frecuencia de colangiocarcinoma. Los microorganismos responsables son *Fasciola hepatica*, especies de *Opisthorchis* y *Clonorchis sinensis*.
- Las infecciones por equinococos pueden dar lugar a la formación de quistes hidatídicos intrahepáticos que producen síntomas debido a la presión que ejercen sobre las estructuras vecinas o a su rotura.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La hepatitis autoinmunitaria es una hepatitis crónica progresiva con todas las características generales de las enfermedades autoinmunitarias: la predisposición génica, la asociación a otras enfermedades autoinmunitarias, la presencia de autoanticuerpos y la respuesta terapéutica a la inmunodepresión. El riesgo de hepatitis autoinmunitaria se asocia a ciertos alelos del HLA, como el alelo DRB1* en los sujetos de raza blanca, pero en otros trastornos autoinmunitarios no está clara la base de esta relación. Los desencadenantes de la reacción inmunitaria pueden ser las infecciones víricas o la exposición a fármacos o toxinas.

Características clínico-patológicas

La incidencia anual es mayor entre los europeos septentrionales con una cifra de 1,9 por cada 100.000, pero todos los grupos étnicos tienden a padecerla. Hay un predominio femenino (78%). La hepatitis autoinmunitaria se clasifica en dos tipos, en función de los patrones de anticuerpos circulantes.

- El *tipo 1*, más frecuente en sujetos de mediana edad y mayores, se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), contra la actina del músculo liso (SMA), antimitocondriales (AMA) y contra el antígeno soluble hepático/hepático-pancreático (anti-SLA/LP).
- El *tipo 2*, que suele verse en niños y adolescentes, se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra el microsoma 1 hepático-renal y contra el citosol 1 hepático.

MORFOLOGÍA

Aunque la hepatitis autoinmunitaria comparte patrones de la lesión con la hepatitis vírica aguda o crónica, el curso temporal de la progresión histológica difiere. En la hepatitis vírica, la fibrosis suele seguir a muchos años de lesión parenquimatosa de acumulación lenta, mientras que en la hepatitis autoinmunitaria hay una fase temprana de destrucción parenquimatosa intensa seguida rápidamente de cicatrización. Por razones que no están claras, esta onda temprana de daño del hepatocito es a menudo subclínica. Las siguientes características son típicas de la hepatitis autoinmunitaria:

- **Necrosis e inflamación,** indicadas por hepatitis extensa de la interfase o focos de necrosis confluente (perivenular o en puente) o colapso del parénquima.
- **Predominio de células plasmáticas** en los infiltrados inflamatorios mononucleares.
- **«Rosetas» de hepatocitos** en áreas de mucha actividad.

Una presentación frecuente es una enfermedad clínica aguda (40%); a veces la enfermedad es fulminante, que progresa a la encefalopatía hepática en menos de 8 semanas tras su inicio. La mortalidad de los pacientes con una hepatitis autoinmunitaria grave no tratada es aproximadamente del 40% en los 6 meses siguientes al diagnóstico, y la cirrosis aparece en al menos el 40% de los supervivientes. Por ello, el diagnóstico y la intervención son imperativos. El tratamiento inmunodepresor suele ser eficaz y lleva a la remisión en el 80% de los pacientes posibilitando una supervivencia prolongada. La enfermedad terminal es una indicación para el trasplante hepático. La supervivencia a los 10 años tras un trasplante hepático es del 75%, pero se produce la recidiva en el órgano trasplantado en el 20% de los casos.

RESUMEN

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

- Hay dos tipos principales de hepatitis autoinmunitarias:
  - La hepatitis autoinmunitaria del tipo 1 suele verse en mujeres de mediana edad y se asocia de forma característica a anticuerpos antinucleares y contra el músculo liso.
  - La hepatitis autoinmunitaria del tipo 2 suele verse en niños o adolescentes y se asocia a autoanticuerpos contra el microsoma renal y hepático.
- La hepatitis autoinmunitaria puede surgir como una enfermedad aguda rápidamente progresiva o seguir un curso más lento; si no se tratan, es probable que ambas conduzcan a la insuficiencia hepática.
- Las células plasmáticas son un componente destacado y característico del infiltrado inflamatorio en las muestras de biopsia de la hepatitis autoinmunitaria.

LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TOXINAS

Como principal órgano metabolizador de fármacos y destoxificador del cuerpo, el hígado está sujeto al padecimiento de lesiones por una serie enorme de sustancias químicas terapéuticas y ambientales. La lesión puede ser por toxicidad directa, puede ocurrir por una conversión hepática de un compuesto xenobiótico en una toxina activa o producirse por mecanismos inmunitarios, como es el caso del fármaco o del metabolito que actúan como haptenos para convertir una proteína celular en un inmunógeno. Puede hacerse un diagnóstico de lesión hepática inducida por fármacos o toxinas en función de una asociación temporal de la lesión hepática a la exposición a los fármacos o las toxinas, la recuperación (habitualmente) tras la eliminación de la sustancia causal y la exclusión de otras posibles causas. La exposición a una toxina o sustancia terapéutica debe incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de cualquier forma de hepatopatía.

Los principios de la lesión por fármacos y toxinas se exponen en el capítulo 8. Aquí es suficiente señalar que las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 16.3 Patrones de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos y toxinas

Patrón de la lesión	Hallazgos morfológicos	Ejemplos de agentes asociados
Colestásico	Colestasis hepatocelular blanda, sin inflamación	Anticonceptivos y esteroides anabólicos, antibióticos, TARGA
Hepatitis colestásica	Colestasis con necrosis lobulillar e inflamación; puede mostrar destrucción de conductos biliares	Antibióticos, fenotiacinas, estatinas
Necrosis hepatocelular	Necrosis parcheada de hepatocitos	Metildopa, difenilhidantoína
	Necrosis masiva	Paracetamol, halotano
	Hepatitis crónica	Isoniacida
Hepatopatía grasa	Gotículas de grasa grandes y pequeñas	Etanol, corticoesteroides, metotrexato, nutrición parenteral total
	«Esteatosis microvesicular» (gotículas de grasa pequeñas difusas)	Valproato, tetraciclina, ácido acetilsalicílico (síndrome de Reye), TARGA
	Esteatohepatitis con cuerpos de Mallory-Denk	Etanol, amiodarona
Fibrosis y cirrosis	Fibrosis periportal y pericelular	Alcohol, metotrexato, enalapril, vitamina A y otros retinoides
Granulomas	Granulomas epitelioides no caseificantes	Sulfamidas, amiodarona, isoniacida
	Granulomas con anillo de fibrina	Alopurinol
Lesiones vasculares	Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva): obliteración de venas centrales	Dosis altas de quimioterapia, té de *rooibos*
	Síndrome de Budd-Chiari	Anticonceptivos orales
	Peliosis hepática: cavidades llenas de sangre que no están recubiertas de células endoteliales	Esteroides anabólicos, tamoxifeno

TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad.
Adaptado de Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, editors: *Gastrointestinal and liver pathology*, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

reacciones a los fármacos pueden ser *predecibles* (intrínsecas) o *impredecibles* (idiosincrásicas). Las reacciones predecibles a fármacos o toxinas afectan a todos los sujetos de forma dependiente de la dosis. Las reacciones impredecibles dependen de idiosincrasias del huésped, en particular de la tendencia a montar una respuesta inmunitaria al estímulo antigénico o la velocidad con la que la sustancia puede ser metabolizada. Ambas clases de lesión pueden ser inmediatas o tardar de semanas a meses en producirse (tabla 16.3).

- Una hepatotoxina clásica y predecible es el *paracetamol*, ahora la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda que exige trasplante en EE. UU. La sustancia tóxica no es el propio paracetamol, sino metabolitos tóxicos producidos por el sistema del citocromo P-450. El daño comienza en los hepatocitos centrolobulillares, pero se extiende hasta englobar a todos los lobulillos en los casos más graves.
- Ejemplos de fármacos que pueden causar *reacciones idiosincrásicas* son la *clorpromacina*, una sustancia que produce colestasis en pacientes que la metabolizan lentamente, y el *halotano y sus derivados*, que pueden causar una hepatitis inmunitaria mortal tras una exposición repetida.

HEPATOPATÍA GRASA ALCOHÓLICA Y NO ALCOHÓLICA

El alcohol es una causa bien conocida de hepatopatía grasa en los adultos y puede manifestarse a nivel histológico en forma de esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis. En los últimos años, ha quedado claro que otra entidad, también conocida como «hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA)», puede imitar a todo el espectro de los cambios hepáticos asociados al consumo elevado de alcohol. Dado que los cambios morfológicos de la hepatopatía alcohólica y la HGNA son indistinguibles, se exponen juntos, seguidos de la patogenia y las características clínicas distintivas de cada entidad.

MORFOLOGÍA

Se observan tres tipos de alteraciones hepáticas en la hepatopatía grasa: la esteatosis (cambio graso), la hepatitis (alcohólica o esteatohepatitis) y la fibrosis.

Esteatosis hepatocelular. La acumulación de grasa hepatocelular suele comenzar en los hepatocitos centrolobulillares. Las gotículas de grasa van desde pequeñas (microvesiculares) a grandes (macrovesiculares), y las más grandes llenan y expanden la célula desplazando al núcleo. A medida que la esteatosis se hace más extensa, la acumulación de lípidos se expande hacia fuera desde la vena central a los hepatocitos situados en la parte media del lobulillo y después a las regiones periportales

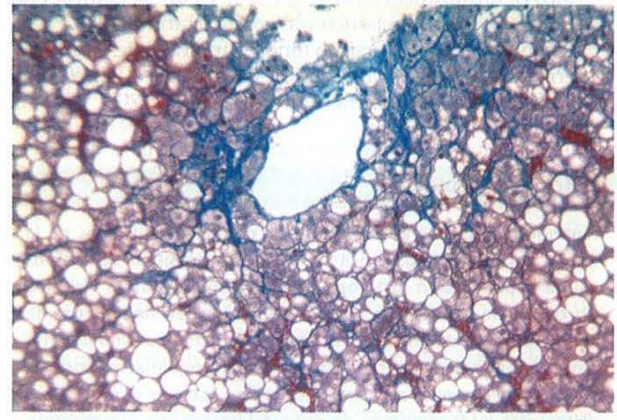


Figura 16.16 Hepatopatía grasa asociada al consumo crónico de alcohol. Una mezcla de gotículas de grasa pequeñas y grandes (vistas como vacuolas transparentes) es más prominente alrededor de la vena central y se extiende hacia fuera hasta los espacios porta. Hay cierta fibrosis *(teñida de azul)* en un patrón perisinusoidal característico en «alambre de gallinero» (tinción tricrómica de Masson). *(Por cortesía de la Dra. Elizabeth Brunt, Washington University, St. Louis, Missouri.)*

booksmedicos.org

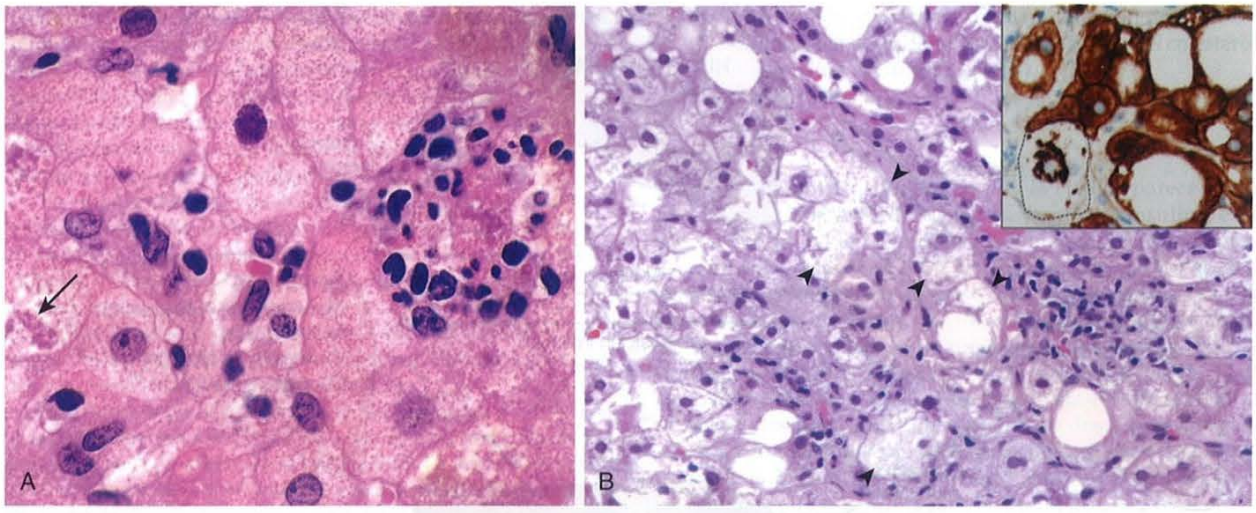


Figura 16.17 Lesión del hepatocito en la hepatopatía grasa asociada al consumo crónico de alcohol. (A) Células inflamatorias agrupadas que marcan el lugar de la necrosis del hepatocito. Hay un cuerpo de Mallory-Denk en otro hepatocito *(flecha)*. (B) Hepatocitos «abombados» *(puntas de flecha)* asociados a grupos de células inflamatorias. El *recuadro* teñido para las queratinas 8 y 18 *(marrón)* muestra una célula abombada *(línea discontinua)* en la que las queratinas se han ubicuitinado y colapsado en un cuerpo de Mallory-Denk inmunorreactivo, dejando el citoplasma «vacío». *(Por cortesía de la Dra. Elizabeth Brunt, Washington University, St. Louis, Missouri.)*

(fig. 16.16). Macroscópicamente, los hígados grasos con esteatosis generalizada son grandes (pesan 4-6 kg o más), blandos, amarillos y grasos.

Esteatohepatitis. Estos cambios son habitualmente más pronunciados con el consumo de alcohol que en la HGNA, pero pueden verse en ambas:

- **Abombamiento del hepatocito.** Focos aislados o dispersos de células sufren tumefacción y necrosis; como con la esteatosis, estas manifestaciones son más prominentes en las regiones centrolobulillares (fig. 16.17A).
- **Cuerpos de Mallory-Denk.** Consisten en madejas enredadas de filamentos intermedios (incluidas las queratinas ubicuitinadas 8 y 18) y son visibles como inclusiones citoplásmicas eosinófilas en hepatocitos en degeneración (fig. 16.17B).
- **Infiltración neutrófila.** Una infiltración predominantemente neutrófila puede impregnar el lobulillo y acumularse alrededor de hepatocitos en degeneración, en particular en los que contienen cuerpos de Mallory-Denk. También se ven linfocitos y macrófagos en los espacios porta o en el parénquima.

Esteatofibrosis. La hepatopatía grasa de todos los tipos tiene un patrón distintivo de cicatrización. Como otros cambios, la fibrosis aparece en primer lugar en la región centrolobulillar en forma de **esclerosis de la vena central.** La cicatrización perisinusoidal aparece a continuación en el espacio de Disse de la región centrolobulillar y después se extiende hacia fuera, rodeando grupos individuales o pequeños de hepatocitos en un **patrón en alambre de gallinero** (v. fig. 16.16). Los mechones de fibrosis finalmente conectan con los espacios porta y después se condensan para crear **tabiques fibrosos portales centrales.** A medida que se hacen más prominentes, el hígado toma un aspecto nodular y cirrótico. Como en la mayoría de los casos persiste la causa subyacente, la subdivisión continua de los nódulos establecidos por la nueva cicatrización perisinusoidal lleva a la **cirrosis micronodular** clásica o **cirrosis de Laennec.** Al principio de la evolución, el hígado tiene un tono amarillento, graso y grande, pero con la persistencia de la lesión a lo largo de los años el hígado se transforma en un órgano marrón, encogido y no graso compuesto de nódulos cirróticos que suelen tener menos de 0,3 cm de diámetro –menores que los típicos de la mayoría de las hepatitis crónicas víricas–. El hígado cirrótico terminal puede entrar en una fase «quemada» desprovista de cambios grasos y otras características típicas. La mayoría de los casos de **cirrosis criptógena,** sin una causa clara, se llaman ahora HGNA «quemada».

Hepatopatía alcohólica

El consumo excesivo del etanol causa más del 60% de las enfermedades hepáticas crónicas en los países occidentales y es responsable del 40-50% de las muertes debidas a la cirrosis. Entre los efectos adversos más importantes del consumo crónico de alcohol están las formas solapadas de hepatopatía grasa relacionada con el alcohol ya expuestas: 1) esteatosis hepática; 2) hepatitis alcohólica, y 3) fibrosis y cirrosis, lo que en conjunto se denomina *hepatopatía alcohólica* (fig. 16.18).

Entre el 90 y el 100% de los grandes bebedores tienen un hígado graso (es decir, una esteatosis hepática), y, de ellos, el 10-35% sufren una hepatitis alcohólica, mientras que solo el 8-20% de los alcohólicos crónicos sufren una cirrosis. La esteatosis, la hepatitis alcohólica y la fibrosis pueden aparecer de forma secuencial o independiente, de manera que no representan necesariamente un espectro continuo secuencial de cambios. El carcinoma hepatocelular aparece en 10-20% de los pacientes con cirrosis alcohólica.

Patogenia

La ingestión a corto plazo de hasta 80 g de etanol al día (cinco o seis cervezas o 200-250 ml de licor de 80°) produce generalmente cambios hepáticos leves reversibles, como el hígado graso. El consumo crónico de 40 a 80 g/día se considera un factor de riesgo en el límite de lesión grave. Por razones que podrían relacionarse con un descenso del metabolismo gástrico del etanol y diferencias en la composición corporal, las mujeres son más proclives que los hombres a la lesión hepática. Parece que la frecuencia con la que se bebe y lo que se bebe pueden influir en el riesgo de sufrir una hepatopatía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

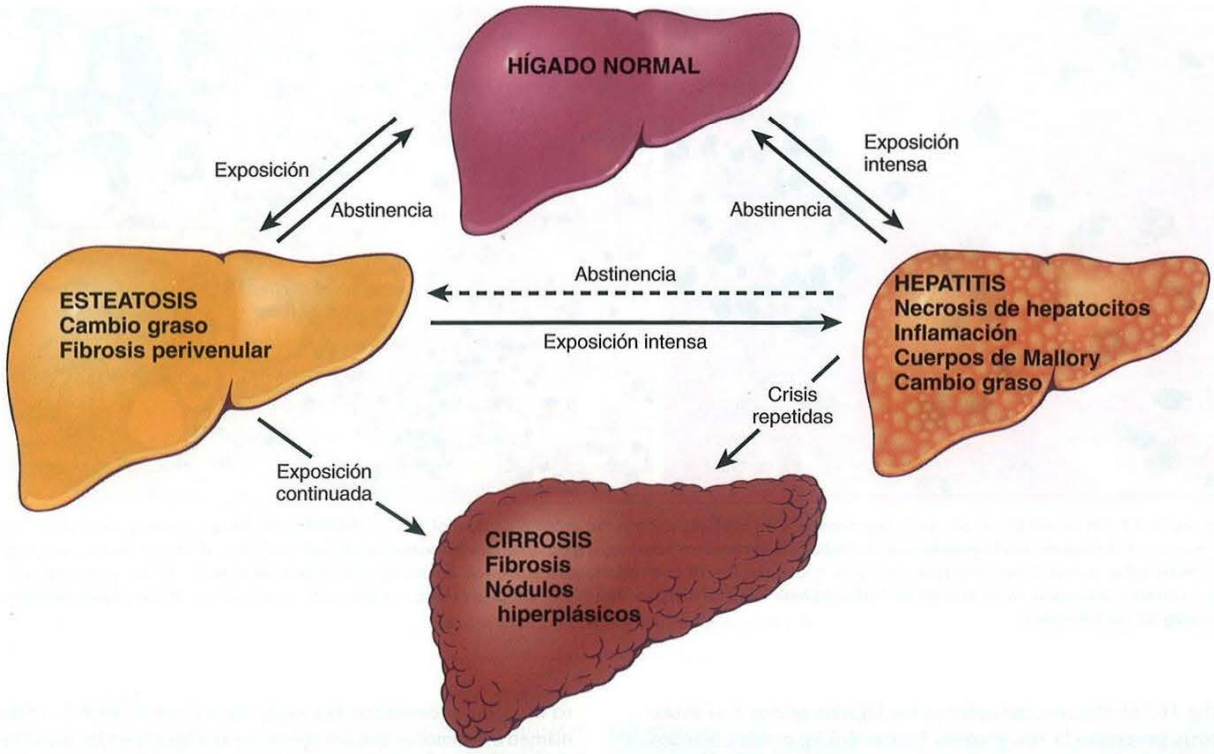


Figura 16.18 Hepatopatía alcohólica. Se muestran las interrelaciones entre la esteatosis hepática, la hepatitis alcohólica y la cirrosis alcohólica, y se enumeran las características anatomopatológicas clave. Como se expone en el texto, la esteatosis, la hepatitis alcohólica y la esteatofibrosis pueden surgir independientemente y no a lo largo de un proceso continuo.

Por ejemplo, beber grandes cantidades de forma episódica causa más lesión hepática que el consumo estable de bajo nivel. Dado que no todo el que bebe sufre toda la lista de complicaciones, debe haber factores de riesgo individuales, posiblemente génicos, pero no conocemos marcadores fiables de la predisposición. Sin un claro conocimiento de los factores que influyen en la lesión hepática, es difícil determinar qué constituye un nivel seguro de consumo de alcohol.

La *esteatosis hepatocelular* la produce el alcohol a través de varios mecanismos. Primero, el metabolismo del etanol por la alcohol deshidrogenasa y la acetaldehído deshidrogenasa genera grandes cantidades del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH), lo que aumenta el desvío de sustratos de su catabolismo y lo dirige hacia la biosíntesis de lípidos. Segundo, el etanol entorpece el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas. El efecto neto es la acumulación de lípidos intracelulares.

La causa de la *hepatitis alcohólica* es incierta, pero puede provenir de uno o más de los siguientes productos intermedios tóxicos del etanol y sus metabolitos:

- El *acetaldehído* (un metabolito importante del etanol) induce la peroxidación de los lípidos y la formación del aducto acetaldehído-proteína, lo que puede modificar el citoesqueleto y la función de la membrana.
- El *alcohol* afecta directamente a la función mitocondrial y a la fluidez de la membrana.
- Las *especies reactivas del oxígeno* generadas durante la oxidación del etanol por el sistema microsómico de oxidación del etanol reaccionan con las membranas y las proteínas y las dañan. También son producidas por los neutrófilos, que infiltran las áreas de necrosis de los hepatocitos, producen especies reactivas del oxígeno.

Como la generación de acetaldehído y radicales libres es máxima en la región centrolobulillar, esta región es más proclive a la lesión tóxica. La fibrosis pericelular y sinusoidal aparece primero en esta área del lobulillo. La hepatitis vírica concurrente, en particular la hepatitis C, es un acelerador importante de la hepatopatía en los alcohólicos. La prevalencia de hepatitis C entre los sujetos con hepatopatía alcohólica es de en torno al 30% (y viceversa).

Por razones desconocidas, la *cirrosis* aparece solo en una pequeña fracción de los alcohólicos crónicos. Con la abstinencia completa se produce al menos una regresión parcial de la cicatrización, y el hígado micronodular se transforma mediante una regeneración parenquimatosa en un órgano cirrótico macronodular (v. fig. 16.6); en escasas ocasiones remite también la cirrosis.

Características clínicas

La *esteatosis alcohólica* puede ser inocua o dar lugar a una hepatomegalia con elevaciones leves de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina en el suero. La afectación hepática grave es inusual. La retirada del alcohol y la provisión de una dieta adecuada son un tratamiento suficiente.

Se calcula que son necesarios de 15 a 20 años de consumo excesivo para sufrir una *cirrosis alcohólica*, pero la *hepatitis alcohólica* puede aparecer tras semanas o meses de consumir alcohol. El comienzo suele ser agudo y a menudo sigue a un brote de consumo particularmente intenso. Los síntomas y las anomalías de laboratorio van de mínimos a intensos. La mayoría de los pacientes se presentan con malestar general, anorexia, pérdida de peso, molestias en la región superior del abdomen, hepatomegalia dolorosa y fiebre. Las observaciones típicas son la hiperbilirrubinemia, la elevación de las

booksmedicos.org

concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y la leucocitosis neutrófila. La alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa están elevadas pero suelen permanecer por debajo de las 500 U/ml. El pronóstico es impredecible; cada brote de hepatitis alcohólica conlleva un riesgo del 10-20% de muerte. Con los brotes repetidos, la cirrosis aparece en aproximadamente un tercio de los pacientes en unos años.

Las manifestaciones de la cirrosis alcohólica son similares a las de otras formas de cirrosis. En los alcohólicos crónicos, el etanol puede ser la principal fuente de calorías de la dieta, desplazando a otros nutrientes y llevando a la malnutrición y a las deficiencias de vitaminas (p. ej., tiamina, vitamina B_{12}). Estos efectos se complican con la alteración de la función digestiva, sobre todo la relacionada con el daño mucoso gástrico e intestinal crónico y la pancreatitis.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes alcohólicos con hepatopatía es variable. El aspecto más importante del tratamiento es la abstinencia del alcohol. La supervivencia a los 5 años se acerca al 90% en los que dejan de beber y carecen de ictericia, ascitis y hematemesis, pero cae al 50-60% en los sujetos que continúan bebiendo. Entre los que padecen una hepatopatía alcohólica terminal, las causas inmediatas de muerte son las siguientes:

- Insuficiencia hepática.
- Hemorragia digestiva masiva.
- Infección intercurrente (a la que los sujetos afectados están predispuestos).
- Síndrome hepatorrenal.
- Carcinoma hepatocelular (3-6% de los casos).

RESUMEN

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

- La hepatopatía alcohólica tiene tres manifestaciones principales, la esteatosis hepática, la hepatitis alcohólica y la cirrosis, que pueden aparecer solas o combinadas.
- La cirrosis suele aparecer después de más de 10 años de consumo intenso de alcohol, pero solo en una pequeña proporción de alcohólicos crónicos; la cirrosis alcohólica tiene signos y síntomas clínicos similares a los de la cirrosis causada por la hepatitis vírica.
- Los múltiples efectos patológicos del alcohol comprenden cambios en el metabolismo lipídico, una menor exportación de lipoproteínas y la lesión celular causada por especies reactivas del oxígeno y metabolitos del alcohol.

Hepatopatía grasa no alcohólica

La HGNA es un trastorno frecuente en el que surge una hepatopatía grasa en sujetos que no beben alcohol. El hígado puede mostrar cualquiera de los tres tipos de cambios expuestos anteriormente (esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis), aunque de media la inflamación es menos prominente que en la hepatopatía alcohólica. El término *esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)* se usa para describir las características clínicas patentes de la lesión hepática, como la elevación de las transaminasas, y las características histológicas de la hepatitis ya expuestas. La HGNA se asocia de forma repetida a la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico (v. capítulo 8). Otras anomalías asociadas con frecuencia son las siguientes:

- Diabetes de tipo 2 (o antecedente familiar del trastorno).
- Obesidad, obesidad de predominio central (índice de masa corporal > 30 kg/m² en blancos y > 25 kg/m² en asiáticos).
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia, reducción del colesterol de lipoproteínas de densidad alta, aumento del colesterol de lipoproteínas de densidad baja).
- Hipertensión.

Patogenia

El acontecimiento iniciador clave en la HGNA parece ser la aparición de la obesidad y de la resistencia a la insulina, esta última dentro del tejido adiposo y del hígado. Estos factores se combinan para aumentar la movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo, que son captados por los hepatocitos, y estimular la síntesis de ácidos grasos dentro de los hepatocitos. Se estima que más de la mitad de los lípidos encontrados en los hepatocitos en la HGNA derivan del tejido adiposo, y el resto de la síntesis *de novo* realizada en las células hepáticas. Precisamente se desconoce cómo la acumulación de lípidos en los hepatocitos predispone al desarrollo de la EHNA, y podrían intervenir varios mecanismos interrelacionados. Los lípidos intrahepáticos excesivos y sus intermediarios metabólicos potencian la resistencia a la insulina en el hígado y sensibilizan a los hepatocitos a los efectos tóxicos de las citocinas inflamatorias, que se producen en cantidades aumentadas en el marco del síndrome metabólico. Además, los hepatocitos en los pacientes con EHNA muestran signos de activación del inflamasoma, posiblemente debido a los efectos directos o indirectos de lípidos particulares, lo que lleva a la liberación local de la citocina proinflamatoria IL-1. Otros productos del metabolismo lipídico parecen ser directamente tóxicos para los hepatocitos; entre los mecanismos propuestos están la producción de especies reactivas del oxígeno, la inducción de estrés en el RE y la interrupción de la función mitocondrial. La lesión hepática resultado de estas diversas lesiones produce una activación de la célula estrellada, el depósito de colágeno y la fibrosis hepática, que, junto con la lesión continua del hepatocito, conduce a una EHNA completa.

Características clínicas

La HGNA es la causa más frecuente de elevación accidental de las transaminasas séricas. La mayoría de los sujetos con esteatosis son asintomáticos; los pacientes con una esteatohepatitis activa o fibrosis también pueden estar asintomáticos, pero algunos pueden sentir astenia, malestar general, molestias en el hipocondrio derecho o síntomas más graves de enfermedad hepática crónica. La biopsia hepática es necesaria para identificar la EHNA y distinguirla de una HGNA no complicada. Afortunadamente, la frecuencia de progresión de la esteatosis a la esteatohepatitis activa y después de la esteatohepatitis activa a la cirrosis es baja (fig. 16.19). No obstante, la HGNA se considera un factor contribuyen significativo a la patogenia de la cirrosis «criptógena». Como comparten factores de riesgo comunes, la incidencia de enfermedad arterial coronaria está también aumentada en los pacientes con HGNA.

El tratamiento actual se dirige a reducir la obesidad y revertir la resistencia a la insulina. Las modificaciones del estilo de vida que llevan a la pérdida de peso (dieta y ejercicio) parecen la forma más eficaz de tratamiento.

La HGNA pediátrica se está convirtiendo en un problema creciente a medida que la obesidad y el síndrome metabólico adquieren proporciones epidémicas. En los niños, la aparición de las lesiones histológicas es algo diferente, ya que la inflamación y la cicatrización tienden a ser más prominentes en los espacios porta y las regiones periportales, y predominan los infiltrados mononucleares sobre los neutrófilos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

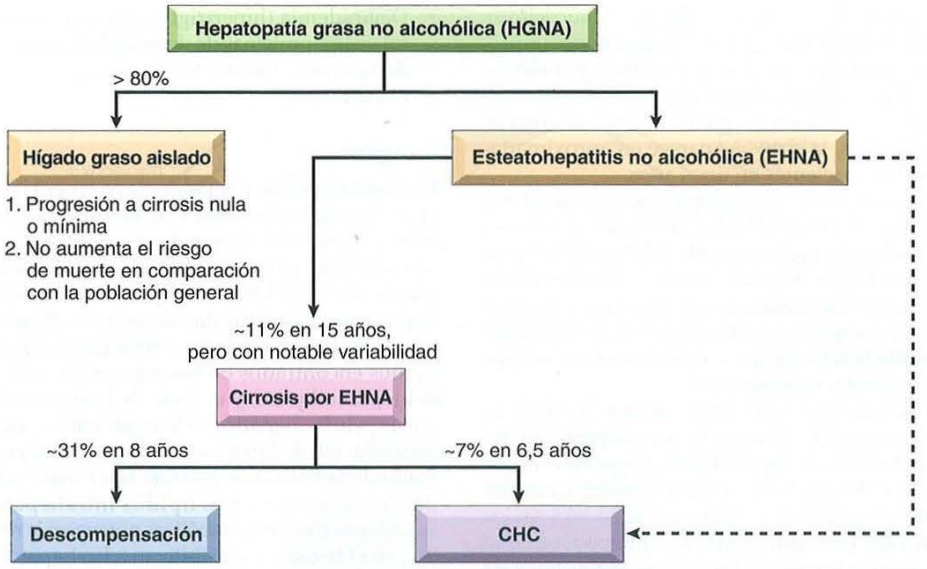


Figura 16.19 Evolución natural de la hepatopatía grasa no alcohólica. La hepatopatía grasa aislada muestra un mínimo riesgo de progresión a la cirrosis o de aumento de la mortalidad, mientras que la esteatohepatitis no alcohólica muestra una mayor mortalidad así como un mayor riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). *DM*, diabetes mellitus.

RESUMEN

HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA

- La hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) se asocia al síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes de tipo 2 y la dislipidemia y/o hipertensión.
- La HGNA puede mostrar todos los cambios asociados a la hepatopatía alcohólica: esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis, aunque las características de la esteatohepatitis (como el abombamiento del hepatocito, los cuerpos de Mallory-Denk y la infiltración neutrófila) son a menudo menos prominentes que en la lesión relacionada con el alcohol.
- Cada vez se detecta más la HGNA desde que la epidemia de la obesidad se ha extendido a los grupos de edad pediátricos, aunque su patrón histológico difiere algo de los que se ven en los adultos.

HEPATOPATÍAS METABÓLICAS HEREDITARIAS

Aunque hay muchas hepatopatías metabólicas hereditarias, solo se exponen aquí algunas entidades relativamente frecuentes y con interés patógeno: la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina (α_1AT).

Hemocromatosis

La hemocromatosis se debe a una absorción excesiva de hierro, que se deposita sobre todo en órganos parenquimatosos como el hígado y el páncreas, así como en el corazón, las articulaciones y los órganos endocrinos. Se debe sobre todo a un trastorno hereditario, la *hemocromatosis hereditaria*. Cuando se acumula hierro como consecuencia de la administración parenteral de hierro, habitualmente en forma de transfusiones, se llama *hemocromatosis adquirida*. La sobrecarga secundaria de hierro también puede complicar enfermedades que se asocian a una eritropoyesis ineficaz persistente, en particular la talasemia y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 12).

Como se expuso en el capítulo 12, la reserva total corporal de hierro es de 2 a 6 g en los adultos normales; alrededor de 0,5 g se almacenan en los hepatocitos. En la hemocromatosis grave, el hierro total puede superar los 50 g, un tercio de los cuales se acumula en el hígado. Los casos completamente desarrollados muestran: 1) cirrosis micronodular; 2) diabetes mellitus (hasta el 80% de los pacientes), y 3) pigmentación anómala de la piel (hasta el 80% de los pacientes).

Patogenia

Como no hay una excreción regulada del hierro corporal, el contenido corporal total de hierro está muy regulado por la absorción intestinal. Como se expuso en el capítulo 12, la hepcidina es una hormona peptídica circulante que actúa como un inhibidor clave de la captación intestinal de hierro. **Se han descrito diversas mutaciones en varios genes en la hemocromatosis hereditaria, todos los cuales reducen las concentraciones de hepcidina o disminuyen su función.** Cualquiera que sea el defecto subyacente, el resultado neto es un incremento de la absorción intestinal del hierro de la dieta, lo que conduce a la acumulación de 0,5 a 1 g de hierro anuales.

El gen mutado con mayor frecuencia en los pacientes con hemocromatosis hereditaria es *HFE*, que se localiza en el cromosoma 6 cerca del grupo génico *HLA*. *HFE* codifica una molécula similar a la clase I del HLA que regula la síntesis de hepcidina en los hepatocitos. La mutación más frecuente de *HFE* es una sustitución de tirosina por cisteína en el aminoácido 282 (C282Y). Esta mutación, que inactiva la proteína HFE, está presente en alrededor del 70% de los pacientes diagnosticados de hemocromatosis hereditaria y es más frecuente en las poblaciones europeas. Otras diversas mutaciones pueden dar lugar también a la hemocromatosis, como otras mutaciones en *HFE* así como mutaciones en el receptor para la transferrina 2

booksmedicos.org

y en la propia hepcidina. El trastorno clínico asociado es más leve en algunas de estas mutaciones alternativas y más grave en otras, a veces manifestándose en adultos jóvenes o incluso durante la infancia.

Cualquiera que sea la causa subyacente, el comienzo de la enfermedad suele darse después de acumularse 20 g de hierro almacenado. El exceso de hierro parece ser tóxico directamente para los tejidos del huésped. Los mecanismos de la lesión hepática son los siguientes:

- Peroxidación lipídica a través de reacciones con radicales libres catalizadas por el hierro.
- Estimulación de la formación de colágeno mediante la activación de las células estrelladas hepáticas.
- Cambio del ADN por especies reactivas del oxígeno, lo que lleva a una lesión mortal o a la predisposición al CHC.

Los efectos perjudiciales del hierro sobre las células que no mueren son reversibles, y la retirada del exceso de hierro con tratamiento promueve la recuperación de la función tisular.

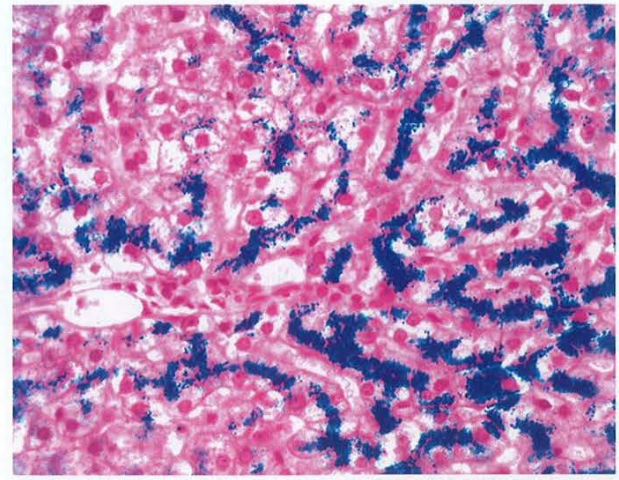


Figura 16.20 Hemocromatosis hereditaria. En esta sección teñida con azul de Prusia, el hierro hepatocelular aparece azul. La arquitectura parenquimatosa es normal en este estadio de la enfermedad, incluso con tanto hierro abundante.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos en la hemocromatosis grave se caracterizan principalmente por: 1) **depósito tisular de hemosiderina** en los siguientes órganos (en orden descendente de gravedad): hígado, páncreas, miocardio, glándula hipófisis, glándula suprarrenal, glándulas tiroidea y paratiroideas, articulaciones y piel; 2) **cirrosis,** y 3) **fibrosis pancreática.** En el hígado, el hierro se hace evidente primero como gránulos de hemosiderina amarillo dorado en el citoplasma de los hepatocitos periportales, que puede teñirse por medios histoquímicos con azul de Prusia (fig. 16.20). Con el aumento de la carga de hierro, hay un depósito progresivo en el resto del lobulillo, el epitelio de las vías biliares y las células de Kupffer. En este estadio, el hígado está habitualmente ligeramente aumentado de tamaño y tiene un color marrón chocolate. Se producen lentamente tabiques fibrosos que unen los espacios porta entre sí y conducen finalmente a la **cirrosis** en un hígado intensamente pigmentado (de marrón muy oscuro a negro).

El **páncreas** también se pigmenta, adquiere una fibrosis intersticial difusa y puede mostrar una atrofia parenquimatosa. Se encuentra hemosiderina en las células acinares y de los islotes y a veces en el estroma fibroso intersticial. El **corazón** está a menudo aumentado de tamaño, con gránulos de hemosiderina dentro de las fibras miocárdicas. La pigmentación puede inducir un color marrón llamativo en el miocardio. Puede aparecer una fibrosis intersticial discreta. Aunque la **pigmentación cutánea** es en parte atribuible al depósito de hemosiderina en los macrófagos y fibroblastos dérmicos, la mayor parte de la coloración se debe a un aumento de la producción epidérmica de melanina. La combinación de estos pigmentos da a la piel un color grisáceo pizarra. Con el depósito de hemosiderina en los recubrimientos sinoviales articulares puede aparecer una sinovitis aguda. Hay un depósito excesivo de pirofosfato de calcio, que daña el cartílago articular y produce a veces una poliartritis incapacitante, denominada *seudogota.* Con el comienzo de la cirrosis, los testículos pueden atrofiarse.

Características clínicas

Los síntomas suelen aparecer antes en los hombres que en las mujeres dado que la hemorragia menstrual limita la acumulación de hierro hasta la menopausia. Esto origina una relación hombre:mujer de sobrecarga clínicamente significativa de hierro aproximadamente de 5:1 a 7:1. En la forma más frecuente causada por mutaciones en *HFE*, los síntomas suelen aparecer en la quinta y sexta décadas de la vida en los hombres y después en las mujeres. Con el cribado poblacional ha quedado claro que el carácter homocigótico de la mutación más frecuente de *HFE* (C282Y) muestra una penetrancia variable; de este modo, el desarrollo de la enfermedad no es inevitable, probablemente porque otros factores génicos y ambientales influyen en la velocidad de acumulación del hierro.

Las principales manifestaciones son la hepatomegalia, el dolor abdominal, la pigmentación cutánea (en particular en zonas expuestas al sol), la alteración en la homeostasis de la glucosa o la diabetes mellitus franca debida a una destrucción de islotes pancreáticos, la disfunción cardíaca (arritmias, miocardiopatía) y artritis atípica. En algunos pacientes, el síntoma de presentación es el hipogonadismo (p. ej., amenorrea en las mujeres, impotencia y pérdida de libido en los hombres). Como se ha señalado, la enfermedad clínica es más frecuente en los hombres y pocas veces se manifiesta antes de los 40 años de edad. La muerte puede ser el resultado de la cirrosis o de una cardiopatía. En aquellos con la enfermedad no tratada, el riesgo de CHC aumenta 200 veces, posiblemente debido a la lesión hepática activa y a los efectos genotóxicos de los oxidantes generados por el hierro en el hígado.

Afortunadamente, la hemocromatosis puede diagnosticarse mucho antes de que se haya producido el daño tisular. Es importante el estudio de cribado de los familiares de los probandos. Los heterocigóticos también acumulan un exceso de hierro, pero no al nivel que produce un daño tisular significativo. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con hemocromatosis son diagnosticados en la fase subclínica precirrótica debido a las medidas sistemáticas del hierro sérico (como parte de otro estudio diagnóstico). La flebotomía periódica induce una eliminación estable del exceso del hierro tisular, y con este sencillo tratamiento la esperanza de vida es normal.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación del gen *ATP7B*, lo que da lugar a una excreción alterada de cobre en la bilis y a un fallo en la incorporación del cobre en la ceruloplasmina. Este trastorno se caracteriza por la acumulación de cantidades tóxicas de cobre en muchos tejidos y órganos, principalmente el hígado, el encéfalo y los ojos. Normalmente, el 40-60% del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cobre ingerido (2-5 mg/día) se absorbe en el duodeno y la porción proximal del intestino delgado, desde donde es transportado formando complejos con la albúmina y la histidina hasta el hígado. Aquí, el cobre libre se disocia y es captado por los hepatocitos, donde el cobre se incorpora a enzimas y globulina α_2 (apoceruloplasmina) para formar *ceruloplasmina*, que se secreta en la sangre. La ceruloplasmina transporta el 90-95% del cobre plasmático. La ceruloplasmina circulante es finalmente desialilada, endocitada por el hígado y degradada dentro de los lisosomas, después de lo cual el cobre liberado se excreta en la bilis. Esta vía de degradación/excreción es la principal vía de eliminación del cobre.

El gen *ATP7B*, localizado en el cromosoma 13, codifica una ATPasa transmembrana transportadora del cobre que se expresa en la membrana canalicular del hepatocito. La abrumadora mayoría de pacientes con enfermedad de Wilson está compuesta de heterocigóticos con diferentes mutaciones con pérdida de función que afectan a los dos alelos *ATP7B*. La frecuencia global de alelos mutados es 1:100, y la prevalencia de la enfermedad es aproximadamente de 1:30.000 a 1:50.000. La pérdida de función de la proteína ATP7B deteriora el transporte del cobre a la bilis y la incorporación del cobre a la ceruloplasmina, que no se secreta en su forma apoceruloplasmina. Estas anomalías conducen a la acumulación de cobre en el hígado y a un descenso de la ceruloplasmina plasmática. La acumulación de cobre causa una lesión hepática por medio de la producción de especies reactivas del oxígeno por la reacción de Fenton (v. capítulo 3). Finalmente, el cobre no unido a la ceruloplasmina se libera desde los hepatocitos dañados a la circulación y provoca una hemólisis de los eritrocitos, lo que permite el depósito del cobre en otros tejidos, como el encéfalo, las córneas, los riñones, los huesos, las articulaciones y las glándulas paratiroideas. De forma concomitante, la excreción urinaria de cobre aumenta de forma acentuada respecto a sus valores minúsculos normales.

MORFOLOGÍA

El hígado soporta a menudo el embate más fuerte de la lesión. Los cambios hepáticos son variables, desde relativamente leves a masivos, y simulan otros muchos procesos morbosos. Puede haber un **cambio graso (esteatosis)** de leve a moderado asociado a una necrosis focal de hepatocitos. Una **hepatitis fulminante aguda** puede imitar una hepatitis vírica aguda. La **hepatitis crónica** en la enfermedad de Wilson exhibe una inflamación de moderada a intensa y una necrosis de hepatocitos, áreas de cambios grasos y características de la esteatohepatitis (abombamiento del hepatocito con cuerpos de Mallory-Denk prominentes). En los casos avanzados, puede verse **cirrosis.** El depósito de cobre en los hepatocitos puede demostrarse con tinciones especiales (tinción de rodamina para el cobre, tinción de orceína para la proteína asociada al cobre).

La lesión tóxica del encéfalo afecta sobre todo a los ganglios basales. Casi todos los pacientes con afectación neurológica sufren lesiones oculares llamadas ***anillos de Kayser-Fleischer,*** depósitos de verdes a marrones de cobre en la membrana de Descemet en el limbo de la córnea.

Características clínicas

La edad de comienzo y la presentación clínica de la enfermedad de Wilson son sumamente variables. Los síntomas suelen aparecer entre los 6 y los 40 años de edad. La enfermedad hepática aguda o la crónica son presentaciones frecuentes. Las manifestaciones neuropsiquiátricas son las primeras características en la mayor parte del resto de los casos y se deben al depósito de cobre en los ganglios basales.

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson se basa en las bajas concentraciones séricas de ceruloplasmina, el incremento del contenido hepático de cobre (la prueba más sensible) y el aumento de la excreción urinaria de cobre (la prueba más específica). El contenido hepático de cobre mayor de 250 µg por gramo de peso seco de hígado se considera diagnóstico, pero solo tiene una sensibilidad del 80%. En aquellos con concentraciones hepáticas menores, el diagnóstico depende de otras anomalías, como el cobre urinario elevado, la ceruloplasmina sérica baja y la presencia de anillos de Kayser-Fleischer. Al contrario que la hemocromatosis hereditaria, donde el número limitado de variantes génicas facilita el estudio genético, el mayor número de mutaciones casuales en *ATP7B7* complica el uso de la secuenciación del ADN como prueba diagnóstica. Las concentraciones séricas de cobre no tienen ningún valor diagnóstico, ya que pueden ser bajas, normales o altas dependiendo del estadio de la enfermedad hepática.

El reconocimiento temprano y el tratamiento quelante prolongado del cobre (con D-penicilamina o trientina) o el tratamiento a base de cinc (que inhibe la captación de cobre en el intestino) han alterado de forma llamativa el curso negativo progresivo habitual. Los sujetos con hepatitis o cirrosis avanzada necesitan un trasplante hepático, que puede ser curativo.

Deficiencia de α_1-antitripsina

La deficiencia de α_1-antitripsina es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por concentraciones muy bajas de α_1-antitripsina (α_1AT) circulante que se debe a mutaciones que provocan un plegado inadecuado de la α_1AT. La principal función de la α_1AT es inhibir las proteasas, en particular la elastasa del neutrófilo, la catepsina G y la proteinasa 3, que se liberan de los neutrófilos en las zonas inflamadas. La deficiencia de α_1AT conduce al desarrollo del enfisema pulmonar debido a que no se inhibe la actividad destructiva de las proteasas (v. capítulo 13). También causa una hepatopatía como consecuencia de la acumulación hepatocelular de la proteína α_1AT mal plegada.

La α_1AT es una glucoproteína pequeña de 394 aminoácidos que sintetizan sobre todo los hepatocitos. El gen, localizado en el cromosoma 14, es muy polimorfo. Se han identificado al menos 75 variantes de α_1AT, denominadas por orden alfabético en función de su migración relativa en un gel isoeléctrico. La notación general es «Pi» por «inhibidor de proteasa» y una letra alfabética por la posición en el gel; dos letras denotan el genotipo de los dos alelos. El genotipo más frecuente es PiMM, que ocurre en el 90% de los sujetos (el «tipo salvaje»).

La mutación con relevancia clínica más frecuente es PiZ; los homocigóticos PiZZ tienen concentraciones circulantes de α_1AT que son solo del 10% de lo normal. Estos sujetos tienen un alto riesgo de sufrir la enfermedad clínica. Las variantes alélicas son codominantes y, en consecuencia, los heterocigóticos PiMZ tienen concentraciones plasmáticas intermedias de α_1AT. Entre los sujetos de origen europeo septentrional, el estado alélico PiZZ afecta a 1 de cada 1.800 nacidos vivos. Debido a la presentación temprana de la enfermedad hepática, la deficiencia de α_1AT es el trastorno hepático génico más diagnosticado en los lactantes y niños.

Patogenia

El polipéptido PiZ tiende a plegarse mal y a agregarse debido a una sola sustitución de lisina por glutamina en

booksmedicos.org

el aminoácido 342 (E342K). Esto crea a su vez estrés en el retículo endoplásmico y desencadena la respuesta a la proteína mal plegada, lo que lleva finalmente a la apoptosis. Merece la pena subrayar que la lesión hepática se debe a la proteína mal plegada, mientras que la lesión pulmonar que lleva al enfisema se debe a la pérdida de función de la α_1AT y a una excesiva actividad de proteasa. Aunque todos los sujetos con el genotipo PiZZ acumulan α_1AT-Z en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, solo el 10-15% sufren una hepatopatía clínica franca; de este modo, otros factores génicos o ambientales deben intervenir también en la aparición de la hepatopatía.

MORFOLOGÍA

La deficiencia de α_1-antitripsina se caracteriza por la presencia de **inclusiones globulares** citoplásmicas de redondas a ovales en los hepatocitos que se tiñen fuertemente con ácido peryódico de Schiff (PAS) y son resistentes a la diastasa (fig. 16.21). Los hepatocitos periportales son los más afectados en las formas temprana y leve de la enfermedad, y los hepatocitos lobulillares centrales se afectan más tarde o en la enfermedad más grave. Otras características anatomopatológicas varían, desde la hepatitis a la fibrosis y la cirrosis florida.

Características clínicas

La hepatitis neonatal con ictericia colestásica aparece en el 10-20% de los recién nacidos con deficiencia de α_1AT. En la adolescencia, los síntomas de presentación pueden relacionarse con la hepatitis o la cirrosis. Los ataques de hepatitis pueden desaparecer con una aparente recuperación completa, o pueden hacerse crónicos y llevar progresivamente a la cirrosis. De manera alternativa, la enfermedad puede permanecer silente hasta que la cirrosis aparece en la mediana edad o al final de la vida adulta. El CHC aparece en el 2-3% de los adultos PiZZ, habitualmente en el marco de la cirrosis. El tratamiento definitivo de la enfermedad hepática grave es el trasplante hepático. En los pacientes con enfermedad pulmonar, evitar el consumo de tabaco es crucial porque este da lugar a la acumulación de neutrófilos y a la liberación de elastasa en el pulmón que no es inactivada debido a la falta de α_1AT. La acción sin freno de las proteasas derivadas del neutrófilo destruye las fibras elásticas de las paredes alveolares, lo que lleva al enfisema (v. capítulo 13).

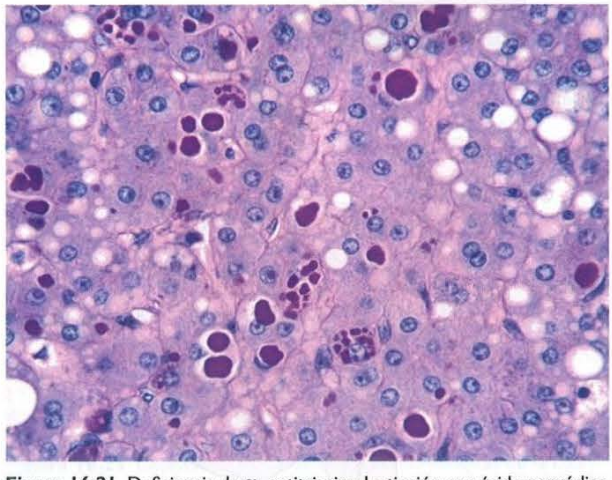


Figura 16.21 Deficiencia de α_1-antitripsina. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) tras la digestión con diastasa del hígado pone de manifiesto los gránulos citoplásmicos magenta característicos.

RESUMEN

HEPATOPATÍAS METABÓLICAS HEREDITARIAS

- La hemocromatosis suele deberse a mutaciones en el gen *HFE* y, menos frecuentemente, a mutaciones en otros genes, todos los cuales dan lugar a una reducción de las concentraciones y la función de la hepcidina y a un aumento de la captación intestinal de hierro. Se caracteriza por la acumulación de hierro en el hígado, el páncreas y otros tejidos.
- La enfermedad de Wilson se debe a mutaciones con pérdida de función en el transportador de iones metálicos ATP7B, lo que da lugar a la acumulación de cobre en el hígado, el encéfalo (en particular en los ganglios basales) y los ojos (anillos de Kayser-Fleischer).
- Los efectos de la enfermedad de Wilson sobre el hígado son variados, con cambios que van desde la necrosis hepática masiva aguda hasta la hepatopatía grasa, la hepatitis crónica y la cirrosis.
- La deficiencia de α_1AT es una enfermedad en la que las mutaciones en α_1AT conducen a su plegado inadecuado, lo que provoca efectos tóxicos sobre el hígado y una deficiencia funcional de α_1AT en el plasma. Esta deficiencia sitúa a los sujetos afectados en un alto riesgo de sufrir enfisema, en particular a los fumadores, debido a los efectos sin oposición de las proteasas liberadas por los neutrófilos.

SÍNDROMES COLESTÁSICOS

La bilis hepática tiene dos funciones principales: 1) la emulsificación de las grasas de la dieta presentes en la luz intestinal por medio de la acción detergente de las sales biliares, y 2) la eliminación de la bilirrubina, el exceso de colesterol, los xenobióticos y otros productos de desecho que no son suficientemente hidrosolubles para excretarse en la orina. Los procesos que interfieren en la excreción de bilis llevan a la *ictericia cutánea* y *esclerótica*, debido a la retención de bilirrubina, y a la *colestasis* (lo que se expone más adelante).

La ictericia puede aparecer en los marcos de una mayor producción de bilirrubina (p. ej., hemólisis extravascular), una disfunción de los hepatocitos (p. ej., hepatitis) o una obstrucción del flujo de la bilis (p. ej., un cálculo biliar atrapado), cualquiera de los cuales puede alterar el equilibrio entre la producción de bilirrubina y su eliminación (tabla 16.4). El metabolismo de la bilirrubina por el hígado se produce en cuatro pasos: captación de la circulación, almacenamiento intracelular, conjugación con ácido glucurónico y excreción biliar. Se expondrán a continuación.

Bilirrubina y formación de bilis

La bilirrubina es el producto final de la degradación del hemo (fig. 16.22). Aproximadamente el 85% de la producción diaria (0,2-0,3 g) deriva del catabolismo de los eritrocitos viejos realizado por los macrófagos esplénicos, hepáticos y medulares. El resto deriva del recambio de hemo hepático o hemoproteínas (p. ej., los citocromos P-450) y de la destrucción de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea (v. capítulo 12). Cualquiera que sea la fuente, la oxigenasa intracelular del hemo se oxida a biliverdina (paso 1 en la figura 16.22), que es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 16.4 Principales causas de ictericia

Hiperbilirrubinemia predominantemente no conjugada
Producción excesiva de bilirrubina
Anemias hemolíticas
Reabsorción de sangre de hemorragia interna (p. ej., hemorragia en tubo digestivo, hematomas)
Eritropoyesis ineficaz (p. ej., anemia perniciosa, talasemia)
Captación hepática reducida
Interferencia de fármacos en los sistemas transportadores de membrana
Alteración de la conjugación de la bilirrubina
Ictericia fisiológica del recién nacido
Enfermedad hepatocelular difusa (p. ej., hepatitis vírica o farmacológica, cirrosis)
Hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada
Reducción de la excreción hepatocelular
Disfunción de la membrana canalicular inducida por fármacos (p. ej., anticonceptivos orales, ciclosporina)
Daño hepatocelular o toxicidad (p. ej., hepatitis vírica o inducida por fármacos, nutrición parenteral total, infección sistémica)
Alteración del flujo intrahepático o extrahepático de bilis
Destrucción inflamatoria de las vías biliares intrahepáticas (p. ej., cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad del injerto contra el huésped, trasplante hepático)
Cálculos biliares
Compresión externa (p. ej., carcinoma de páncreas)

reducida de inmediato a bilirrubina por la biliverdina reductasa. La bilirrubina así formada se libera y se une a la albúmina sérica (paso 2), que es crucial, dado que la bilirrubina es prácticamente insoluble en soluciones acuosas a pH fisiológico y también tóxica para los tejidos. La albúmina transporta la bilirrubina hasta el hígado, donde la bilirrubina es captada por los hepatocitos (paso 3) y conjugada con una o dos moléculas de ácido glucurónico por la bilirrubina difosfato de uridina (UDP) glucuroniltransferasa (UGT1A1, paso 4) en el retículo endoplásmico. Los glucurónidos de bilirrubina atóxicos e hidrosolubles son excretados entonces en la bilis. La mayor parte de los glucurónidos de bilirrubina son desconjugados en la luz intestinal por β-glucuronidasas bacterianas y degradados en urobilinógenos incoloros (paso 5). Los urobilinógenos y el residuo del pigmento intacto son excretados en gran medida en las heces. Aproximadamente el 20% de los urobilinógenos formados son reabsorbidos en el íleon y el colon, vuelven al hígado y son vueltos a excretar en la bilis. Una pequeña cantidad del urobilinógeno reabsorbido se excreta en la orina.

Dos tercios de los materiales orgánicos que hay en la bilis son sales biliares, que se forman por la conjugación de los ácidos biliares con taurina o glicina. Los ácidos biliares, los principales productos catabólicos del colesterol, son una familia de esteroles hidrosolubles con cadenas laterales carboxiladas. Los ácidos biliares primarios humanos son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. Los ácidos biliares son detergentes muy eficaces. Su principal función fisiológica es solubilizar los lípidos insolubles en agua secretados por los hepatocitos en la bilis, y además solubilizar los lípidos de la dieta presentes en la luz intestinal. El 95% de los ácidos biliares secretados, conjugados o no, son reabsorbidos de la luz intestinal y recirculan hasta el hígado *(circulación enterohepática)*, lo que ayuda a mantener una gran reserva endógena de ácidos biliares para propósitos digestivos y excretorios.

Fisiopatología de la ictericia

La bilirrubina no conjugada y la conjugada (glucurónidos de bilirrubina) pueden acumularse de forma sistémica. Como se expuso anteriormente, la bilirrubina no conjugada es prácticamente insoluble y se une fuertemente a la albúmina. Como resultado de ello, no puede excretarse en la orina, incluso cuando sus concentraciones sanguíneas son altas. Una cantidad muy pequeña de bilirrubina no conjugada está presente normalmente en forma de anión libre en el plasma. Si las concentraciones de bilirrubina no conjugada aumentan, esta fracción no unida puede difundir hacia los tejidos, particularmente al encéfalo en los lactantes, y producir lesiones tóxicas. La fracción plasmática no unida aumenta en la enfermedad hemolítica grave o cuando fármacos que se unen a proteínas desplazan a la bilirrubina de la albúmina. Por ello, la enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal) puede llevar a la acumulación de bilirrubina no conjugada en el encéfalo, lo que causa una lesión neurológica grave, denominada *kernicterus* (v. capítulo 7). Por el contrario, la

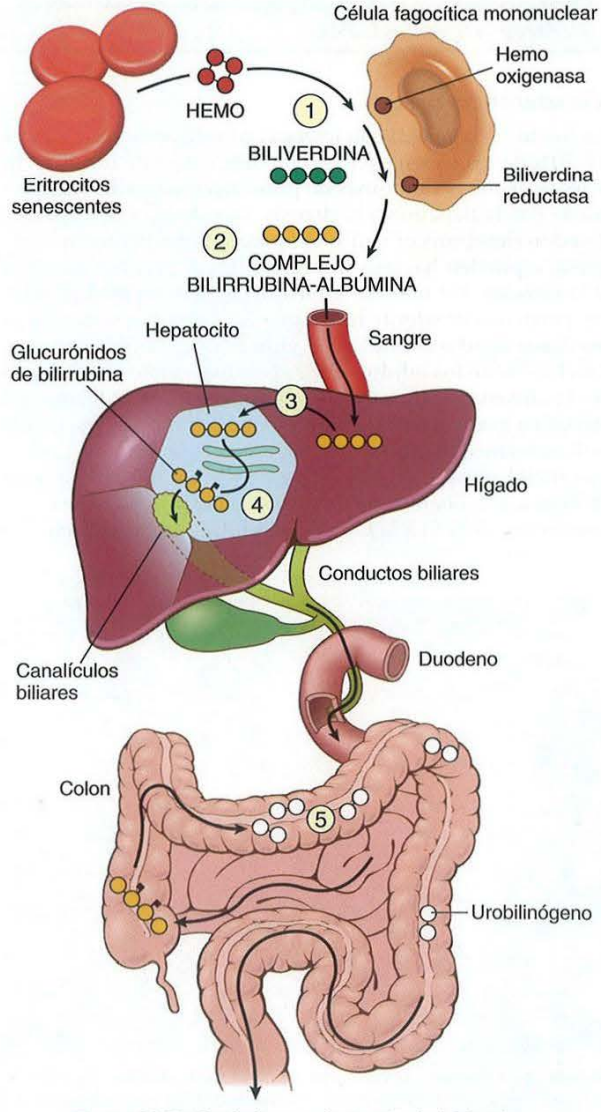


Figura 16.22 Metabolismo y eliminación de la bilirrubina.

booksmedicos.org

bilirrubina conjugada es hidrosoluble, no tóxica y solo se une de forma débil a la albúmina. Debido a su solubilidad y débil asociación a la albúmina, el exceso de bilirrubina conjugada en el plasma puede excretarse en la orina.

Las concentraciones séricas de bilirrubina en el adulto normal varían entre 0,3 y 1,2 mg/dl. La ictericia se hace evidente cuando las concentraciones séricas de bilirrubina superan los 2 a 2,5 mg/dl; en la enfermedad grave, pueden verse valores de hasta 30 a 40 mg/dl. Las causas de la hiperbilirrubinemia conjugada y no conjugada difieren, y por ello es útil medir ambas formas al evaluar al paciente con ictericia.

Defectos en el metabolismo hepatocelular de la bilirrubina

Ictericia neonatal

Como la maquinaria hepática para conjugar y excretar la bilirrubina no madura completamente hasta alrededor de las 2 semanas de edad, casi todos los recién nacidos presentan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve y transitoria, denominada *ictericia neonatal* o *ictericia fisiológica del recién nacido*. Esta puede exacerbarse con la lactancia materna, debido a la acción de las enzimas desconjugadoras de la bilirrubina que hay en la leche materna. No obstante, la ictericia mantenida en el recién nacido es anómala, y esto se expondrá más adelante en el apartado «Colestasis neonatal».

Hiperbilirrubinemias hereditarias

La ictericia también puede deberse a errores innatos del metabolismo, como los siguientes:

- El *síndrome de Gilbert* es un trastorno hereditario frecuente (7% de la población) que se manifiesta en forma de hiperbilirrubinemia no conjugada fluctuante de intensidad variable. La principal causa es una ligera reducción hepática de las concentraciones de glucuronosiltransferasa atribuida a una mutación del gen codificador, *UGT1A1;* los polimorfismos del gen podrían intervenir en la expresión variable de este trastorno. El síndrome de Gilbert no se asocia a ninguna morbilidad. Por el contrario, la deficiencia acentuada de glucuronosiltransferasa produce una enfermedad inusual llamada *síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1* que es mortal en la fase de lactancia.
- El *síndrome de Dubin-Johnson* se debe a un defecto autosómico recesivo en la proteína transportadora responsable de la excreción hepatocelular de los glucurónidos de bilirrubina a través de la membrana canalicular. Los sujetos afectados muestran una hiperbilirrubinemia conjugada. Aparte de tener un hígado oscuro muy pigmentado (por los metabolitos polimerizados de la adrenalina, no de la bilirrubina) y una hepatomegalia, los pacientes son normales.

Colestasis

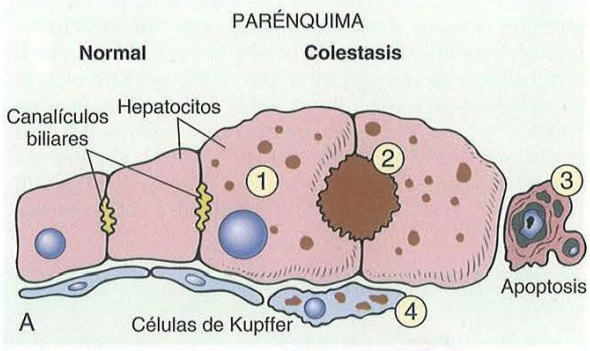
La colestasis es un trastorno causado por la obstrucción extrahepática o intrahepática de los conductos biliares o por defectos en la secreción de bilis por el hepatocito. Los pacientes pueden tener ictericia, prurito, xantomas cutáneos (acumulación focal de colesterol) o síntomas relacionados con una malabsorción intestinal, incluidas deficiencias nutricionales de las vitaminas liposolubles A, D o K. Un hallazgo de laboratorio característico es la elevación en el suero de la fosfatasa alcalina y de la γ-glutamiltranspeptidasa (GGT), enzimas que están presentes en las membranas apicales de los hepatocitos y de los colangiocitos.

MORFOLOGÍA

Las características morfológicas de la colestasis dependen de su gravedad, duración y causa subyacente. Las colestasis obstructivas y no obstructivas tienen en común la acumulación de pigmento biliar dentro del parénquima hepático (fig. 16.23). Los tapones alargados de color verde-marrón de bilis son visibles en los canalículos biliares dilatados. La rotura de los canalículos lleva a la extravasación de bilis, que es rápidamente fagocitada por las células de Kupffer. También se acumulan gotículas de pigmento biliar dentro de los hepatocitos, que pueden adquirir un aspecto fino y espumoso denominado ***degeneración plumosa.*** También pueden verse hepatocitos apoptósicos ocasionales.

Obstrucción de la vía biliar y colangitis ascendente

La causa más frecuente de obstrucción de la vía biliar en los adultos es la colelitiasis extrahepática (cálculos biliares, lo



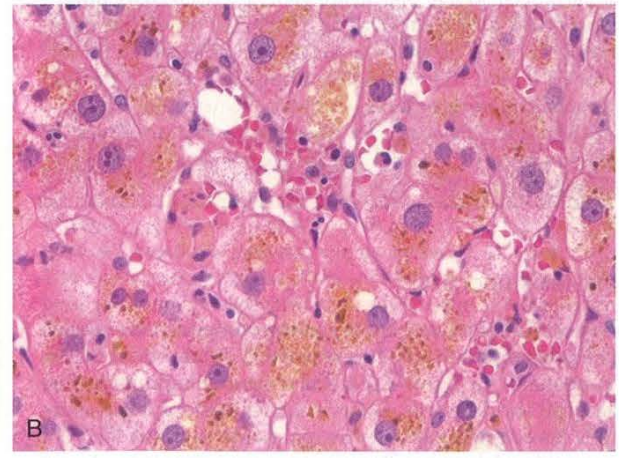


Figura 16.23 Colestasis. (A) Características morfológicas de la colestasis *(derecha)* y comparación con el hígado normal *(izquierda)*. Los hepatocitos colestásicos (1) están aumentados de tamaño y se acompañan de espacios canaliculares dilatados (2). Pueden verse células apoptósicas (3) y las células de Kupffer (4) contienen con frecuencia pigmentos biliares regurgitados. (B) Colestasis que muestra la acumulación característica de pigmentos biliares en el citoplasma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que se expone más adelante), seguida de las obstrucciones malignas y las estenosis posquirúrgicas. Los trastornos obstructivos en los niños comprenden la atresia biliar, la fibrosis quística, los quistes del colédoco (una anomalía quística del árbol biliar extrahepático) y los síndromes en los que hay insuficientes vías biliares intrahepáticas (síndromes con escasez de vías biliares). Las primeras características morfológicas de la colestasis ya se han expuesto y son completamente reversibles corrigiendo la obstrucción. La obstrucción prolongada puede llevar a la cirrosis biliar, que se expone más adelante.

La *colangitis ascendente*, la infección bacteriana secundaria del árbol biliar, puede complicar la obstrucción ductal. Microorganismos entéricos como los coliformes y los enterococos son culpables frecuentes. La colangitis suele presentarse con fiebre, tiritona, dolor abdominal e ictericia. La forma más grave de colangitis es la *colangitis supurativa*, en la que bilis purulenta llena y distiende las vías biliares. Dado que tiende a dominar la septicemia sobre la colestasis en este proceso potencialmente grave, son imperativos una evaluación diagnóstica e intervención rápidas.

Dado que la obstrucción biliar extrahepática es con frecuencia adecuada para el tratamiento quirúrgico, es imperativo un diagnóstico correcto y temprano. Por el contrario, la colestasis debida a enfermedades del árbol biliar intrahepático o a un fallo secretorio hepatocelular (lo que en conjunto se denomina *colestasis intrahepática*) no obtiene ningún beneficio de la cirugía (escasez de trasplantes), y el estado del paciente puede empeorar debido a la intervención quirúrgica. Por ello es importante establecer la base de la ictericia y la colestasis.

MORFOLOGÍA

La obstrucción biliar aguda, ya sea intrahepática o extrahepática, causa una distensión de las vías biliares situadas por detrás, que a menudo se dilatan. Además, aparecen **reacciones tubulares** en la interfase portal-parenquimatosa junto con edema estromal y neutrófilos. La principal característica de la infección superpuesta **(colangitis ascendente)** es la llegada de neutrófilos periductulares al epitelio y la luz de la vía biliar (fig. 16.24).

Si no se corrige, la inflamación y las reacciones tubulares resultado **de la obstrucción biliar crónica** inician una fibrosis periportal, lo que finalmente genera una **cirrosis biliar secundaria u obstructiva** (fig. 16.25). Las manifestaciones colestásicas en el parénquima pueden ser prominentes. Toman la forma de una **degeneración plumosa extensa de los hepatocitos periportales,** un tipo de tumefacción citoplásmica asociado a menudo a los **cuerpos de Mallory-Denk** e **infartos biliares** causados por los efectos detergentes de la bilis extravasada.

Colestasis neonatal

La hiperbilirrubinemia conjugada prolongada en el recién nacido, denominada *colestasis neonatal* (a diferencia de la ictericia neonatal ya expuesta) afecta a aproximadamente 1 de cada 2.500 nacidos vivos. Los principales trastornos causantes son: 1) las colangiopatías, principalmente la *atresia biliar* (se expone más adelante), y 2) varios trastornos causantes de una hiperbilirrubinemia conjugada en el recién nacido, lo que en conjunto se denomina *hepatitis neonatal*.

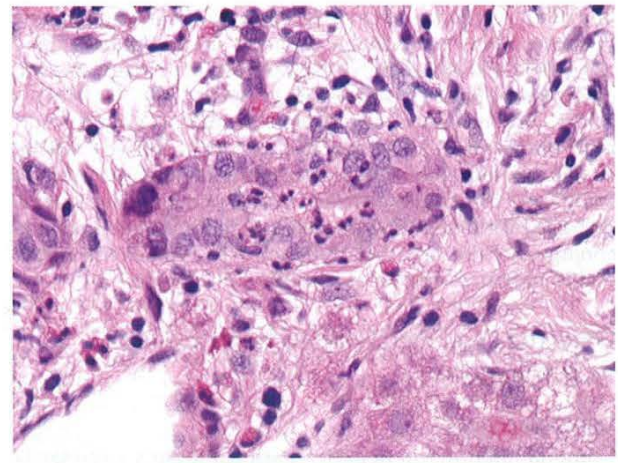


Figura 16.24 Obstrucción aguda de conducto grande con colangitis ascendente. Superpuesto a las características de obstrucción ductal (edema, reacción tubular), hay un infiltrado de neutrófilos que afecta al conducto biliar, la principal característica de la colangitis ascendente.

La hepatitis neonatal no es una entidad específica ni tiene necesariamente una base inflamatoria. Es, en cambio, una indicación para realizar un estudio diligente en busca de hepatopatías reconocibles por tóxicos, metabólicas e infecciosas, ya que más del 85% de los casos tienen causas identificables.

Es muy importante diferenciar la atresia biliar de la colestasis neonatal no obstructiva, dado que el tratamiento definitivo de la atresia biliar exige una intervención quirúrgica (intervención de Kasai), mientras que la cirugía puede influir de forma negativa en un niño con otros trastornos. Afortunadamente, la distinción puede hacerse apoyándose en los datos clínicos en alrededor del 90% de los casos. En el 10% de los casos, puede ser necesaria la biopsia hepática para distinguir la hepatitis neonatal de una colangiopatía identificable. Los lactantes afectados tienen ictericia, la orina oscura, heces claras o acólicas y hepatomegalia. Pueden identificarse grados variables de disfunción sintética hepática, como la hipoprotrombinemia.

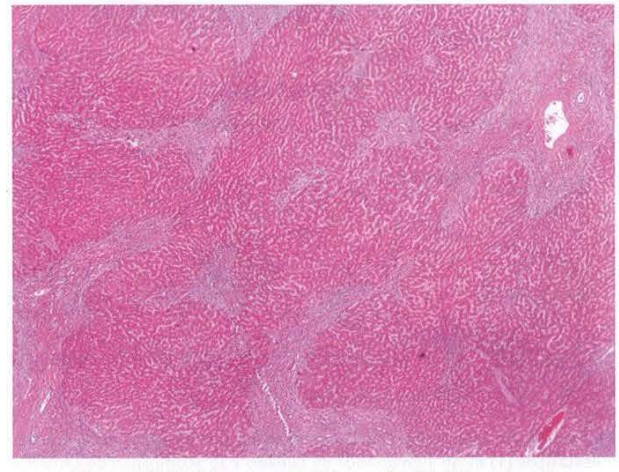


Figura 16.25 Cirrosis secundaria a colangitis biliar primaria.

booksmedicos.org

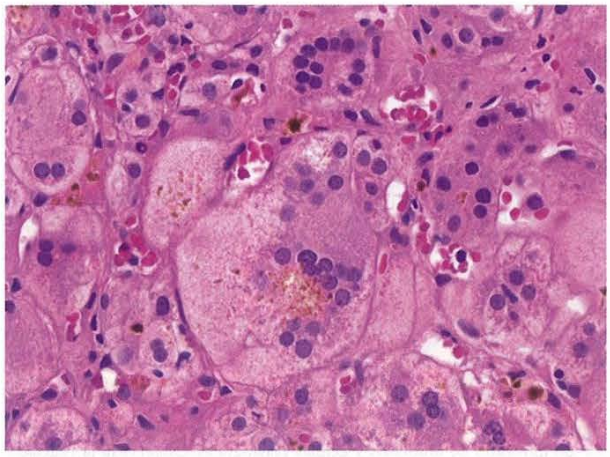


Figura 16.26 Hepatitis neonatal. Obsérvense los hepatocitos gigantes multinucleados.

MORFOLOGÍA

Las características morfológicas de la hepatitis neonatal (fig. 16.26) son la transformación llamativa en células gigantes de los hepatocitos, asociada a la desorganización lobulillar, la apoptosis focal de los hepatocitos y la colestasis hepatocelular y canalicular prominente. En algunos casos, este patrón parenquimatoso de la lesión se acompaña también de una reacción tubular y de fibrosis en los espacios porta.

Atresia biliar

La atresia biliar se define como una obstrucción completa o parcial del árbol biliar extrahepático que ocurre en los primeros 3 meses de vida. Subyace a aproximadamente una tercera parte de los casos de colestasis neonatal y es la causa aislada más frecuente de muerte por hepatopatía al principio de la infancia. Aproximadamente el 50-60% de los niños remitidos para un trasplante hepático tienen una atresia biliar.

Patogenia

Se han determinado dos formas principales de atresia biliar; esto se basa en el momento previsto de obliteración luminal.

- La *forma fetal* es responsable de hasta el 20% de los casos y se asocia con frecuencia a otras anomalías congénitas que afectan a los órganos torácicos y abdominales, como la rotación anómala de las vísceras abdominales, la vena cava inferior interrumpida, la poliesplenia y las cardiopatías congénitas.
- Mucho más frecuente es la *forma perinatal* de atresia biliar, en la que resulta dañado un árbol biliar aparentemente bien desarrollado y se obstruye después del nacimiento. La etiología de la atresia biliar perinatal es desconocida; la infección vírica y las exposiciones a tóxicos se consideran las sospechas principales.

MORFOLOGÍA

Las principales características de la atresia biliar son la **inflamación y la estenosis fibrosante de las vías biliares hepáticas o del colédoco;** en algunos sujetos, la inflamación periductular se extiende también a las vías biliares intrahepáticas, lo que lleva también a una destrucción progresiva del árbol biliar intrahepático. Cuando no se detecta o corrige la atresia biliar, aparece la cirrosis 3-6 meses después del nacimiento.

Hay una considerable variabilidad en el patrón de la atresia biliar. Cuando la enfermedad se limita al colédoco o a las vías biliares hepáticas derecha o izquierda con ramas intrahepáticas permeables, puede corregirse con una intervención quirúrgica **(intervención de Kasai).** Lamentablemente, en el 90% de los pacientes la obstrucción afecta además a las vías biliares en o por encima del hilio hepático. Estos casos no son corregibles, dado que no hay vías biliares permeables a las que hacer la anastomosis quirúrgica.

Características clínicas

Los lactantes con atresia biliar acuden con colestasis neonatal, pero exhiben un peso normal en el nacimiento y también ganan peso después de forma normal. Hay un ligero predominio femenino. Al principio, las heces son normales, pero se hacen acólicas a medida que progresa la enfermedad. La colangitis ascendente y/o la progresión intrahepática de la enfermedad pueden obstaculizar los intentos de resección quirúrgica de la obstrucción y la derivación del árbol biliar. El trasplante de un hígado y sus vías biliares acompañantes es la principal esperanza para salvar a estos jóvenes pacientes. Sin una intervención quirúrgica, la muerte suele producirse antes de cumplidos los 2 años.

Colangiopatías autoinmunitarias

Las colangiopatías autoinmunitarias comprenden dos trastornos inmunitarios diferentes que afectan a las vías biliares intrahepáticas: la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. Sus principales características se enumeran en la tabla 16.5.

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmunitaria cuya principal característica es la destrucción inflamatoria no supurativa de las vías biliares intrahepáticas de tamaño mediano y pequeño. No se afectan los conductos intrahepáticos grandes ni el árbol biliar extrahepático. Antes a esta enfermedad se la conocía como cirrosis biliar primaria, pero la mayoría de los pacientes no progresan hasta ese estadio, y ahora se prefiere el nombre de colangitis biliar primaria.

La CBP es sobre todo una enfermedad de mujeres de mediana edad, con una relación mujer:hombre de 6:1. Su incidencia máxima se da entre los 40 y los 50 años de edad. La enfermedad es más frecuente en los países del norte de Europa (Inglaterra y Escocia) y en el norte de EE. UU. (Minnesota), donde la prevalencia es de hasta 400 por millón. Los aumentos recientes de la incidencia y la prevalencia a lo largo de grupos geográficos indican que son importantes factores ambientales y génicos en su patogenia. Los familiares de pacientes con CBP tienen un mayor riesgo de sufrir la enfermedad.

Patogenia

Se cree que la CBP es una enfermedad autoinmunitaria, pero, como en otras enfermedades autoinmunitarias, se desconocen los desencadenantes que inician la CBP. **Los anticuerpos**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 16.5 Principales características de la colangitis biliar primaria y de la colangitis esclerosante primaria

Parámetro	Colangitis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria
Edad	Mediana de edad de 50 años	Mediana de edad de 30 años
Sexo	90% mujeres	70% hombres
Curso clínico	Progresivo	Impredecible pero progresivo
Trastornos asociados	Síndrome de Sjögren (70%)	Enfermedad inflamatoria intestinal (70%)
	Esclerodermia (5%)	Pancreatitis (≤ 25%)
	Enfermedad tiroidea (20%)	Enfermedades fibrosantes idiopáticas (fibrosis retroperitoneal)
Serología	95% tienen AMA	0-5% tienen AMA (título bajo)
	20% tienen ANA	6% tienen ANA
	40% tienen ANCA	65% tienen ANCA
Radiología	Normal	Estenosis y arrosariado de vías biliares grandes; brotes en conductos más pequeños
Lesión en el conducto	Lesiones floridas en conductos y pérdida solo de conductos pequeños	Destrucción inflamatoria de conductos extrahepáticos e intrahepáticos grandes; obliteración fibrótica de conductos intrahepáticos medianos y pequeños

AMA, anticuerpos antimitocondriales; *ANA*, anticuerpos antinucleares; *ANCA*, anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo.

antimitocondriales son la observación más característica en la CBP. Los linfocitos T específicos frente a ciertas enzimas mitocondriales son otra característica de la enfermedad, lo que apoya la idea de que se trata de un proceso mediado por el sistema inmunitario. Otras observaciones indicativas de una inmunidad alterada son la expresión aberrante de moléculas de la clase II del MHC en las células epiteliales de la vía biliar, la acumulación de linfocitos T autorreactivos alrededor de las vías biliares y la presencia frecuente de otros autoanticuerpos frente a proteínas del poro nuclear y el centrómero y frente a otros componentes celulares.

MORFOLOGÍA

Las vías biliares interlobulillares son destruidas activamente por la inflamación linfoplasmocítica con o sin granulomas (la *lesión ductal florida*) (fig. 16.27). Algunas muestras de biopsia, sin embargo, no tienen lesiones activas y solo muestran la ausencia de vías biliares en los espacios porta. La enfermedad tiene una distribución muy parcheada; es frecuente ver un solo conducto biliar sometido al ataque inmunitario en un nivel de la muestra de biopsia, mientras que otros conductos cercanos no se ven afectados. Siguen **reacciones tubulares** a esta lesión ductal, y estas participan a su vez en el desarrollo de la **fibrosis septal portal-portal.**

Sin tratamiento, la enfermedad sigue uno de dos caminos hasta la fase terminal. En el primero, la vía más clásica, hay una pérdida ductal cada vez más generalizada que conduce lentamente a una cirrosis establecida y finalmente a una colestasis profunda. Por otra parte, algunos pacientes sufren una hipertensión portal prominente en lugar de una colestasis acentuada. Afortunadamente, ambos resultados ahora se ven en escasas ocasiones.

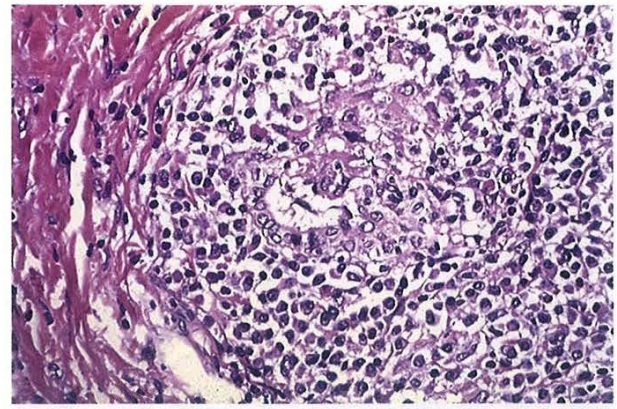


Figura 16.27 Cirrosis biliar primaria. Un espacio porta está muy expandido por un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. Obsérvese la reacción granulomatosa en el conducto biliar que lo está destruyendo (la «lesión ductal florida»).

Características clínicas

La mayoría de los pacientes son diagnosticados mientras están asintomáticos tras un estudio iniciado por la identificación de una concentración sérica elevada de fosfatasa alcalina o un prurito intenso. La hipercolesterolemia es frecuente. Hay anticuerpos antimitocondriales en el 90-95% de los pacientes. Son muy característicos de la CBP, aunque pueden verse otros autoanticuerpos en un pequeño número de los casos. La enfermedad se confirma mediante una biopsia hepática, que se considera diagnóstica si hay una lesión ductal florida. Cuando aparecen los síntomas, su comienzo es lento, de modo que los pacientes suelen quejarse de una astenia y prurito crecientes.

En los últimos años, el tratamiento temprano con ácido ursodesoxicólico por vía oral ha mejorado de forma espectacular los resultados al reducir la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de acción sigue sin estar claro, pero probablemente se relacione con la capacidad del ursodesoxicolato de entrar en la reserva de ácidos biliares y de alterar la composición bioquímica de la bilis.

Con el tiempo, incluso con tratamiento, pueden surgir características secundarias, como la hiperpigmentación cutánea, los xantelasmas, la esteatorrea y la osteomalacia relacionada con la mala absorción de vitamina D y/o la osteoporosis. Los sujetos con CBP pueden mostrar también manifestaciones extrahepáticas de autoinmunidad, como el complejo de ojos y boca secas (síndrome de Sjögren), la esclerosis sistémica, la tiroiditis, la artritis reumatoide, el fenómeno de Raynaud y la enfermedad celíaca. El trasplante hepático es el mejor tratamiento para los sujetos con una hepatopatía avanzada.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) se caracteriza por inflamación y fibrosis obliterante de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas, lo que conduce a la dilatación de los segmentos conservados. Las estenosis biliares irregulares y las dilataciones causan el «arrosariado» característico del árbol biliar intrahepático y extrahepático que se visualiza en las imágenes radiológicas (fig. 16.28). La enfermedad inflamatoria intestinal (v. capítulo 15), sobre todo la colitis ulcerosa, coexiste en aproximadamente el 70% de los sujetos con CEP. Por el contrario, la prevalencia de CEP en sujetos con colitis ulcerosa es de alrededor del 4%. Como la enfermedad inflamatoria intestinal, la CEP tiende a ocurrir entre la tercera y la quinta décadas de la vida y tiene un predominio masculino de 2:1 (v. tabla 16.5).

booksmedicos.org

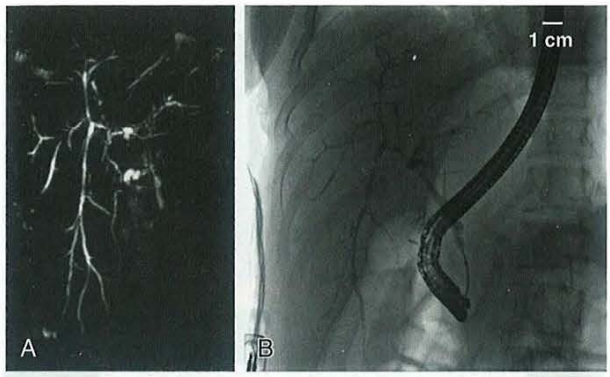


Figura 16.28 Estudios de imagen de un paciente con colangitis esclerosante primaria. (A) Colangiografía mediante resonancia magnética de las vías biliares que muestra la dilatación focal de algunos conductos *(áreas amplias brillantes)* y la estenosis de otros *(adelgazamiento o ausencia)*. (B) Colangiografía retrógrada endoscópica del mismo paciente que muestra características casi idénticas a las de la imagen A. *(Por cortesía del Dr. M. Edwyn Harrison, MD, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona.)*

Patogenia

Varias características de la CEP indican una lesión inmunitaria de las vías biliares. Los linfocitos T en el estroma periductal, la presencia de autoanticuerpos, la asociación al HLA-B8 y otros alelos del MHC y la asociación clínica a la colitis ulcerosa apoyan un proceso inmunitario subyacente. Los familiares de primer grado de los pacientes con CEP tienen un mayor riesgo de sufrir la enfermedad, lo que indica que también contribuyen factores genéticos.

En un modelo se ha propuesto que los linfocitos T activados en la mucosa dañada de los pacientes con colitis ulcerosa migran al hígado, donde reconocen un antígeno con reactividad cruzada presente en la vía biliar e inician un asalto autoinmunitario de las vías biliares. Los perfiles de autoanticuerpos en la CEP no son tan característicos como en la CBP, pero se encuentran anticuerpos atípicos perinucleares contra el citoplasma del neutrófilo (pANCA) que reconocen una proteína de la cubierta nuclear que se encuentra en hasta el 80% de los pacientes. Se desconoce la relación patógena entre los pANCA y la CEP.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos difieren entre los conductos grandes (intrahepáticos y extrahepáticos) y los conductos intrahepáticos más pequeños. La **inflamación de los conductos grandes** se parece a la de la colitis ulcerosa, tomando la forma de neutrófilos que infiltran el epitelio sobre un fondo inflamatorio crónico. Las zonas inflamadas producen estenosis a medida que la cicatrización estrecha la luz. Los **conductos más pequeños,** sin embargo, tienen a menudo escasa inflamación y muestran una **fibrosis circunferencial en «piel de cebolla»** alrededor de una luz ductal atrófica (fig. 16.29), que finalmente se oblitera dejando una cicatriz en «lápida». Debido a que la probabilidad de tomar muestras de lesiones de conductos pequeños en una biopsia aleatoria con aguja es pequeña, el diagnóstico depende de las imágenes radiológicas de los conductos extrahepáticos e intrahepáticos grandes. A medida que la enfermedad progresa, el hígado se hace muy colestásico y culmina en la cirrosis. A menudo aparece una neoplasia intraepitelial biliar en el marco de la inflamación crónica y surge un colangiocarcinoma en hasta el 7% de los pacientes, habitualmente con un resultado mortal.

Características clínicas

Los pacientes pueden acudir a la consulta solo por una elevación persistente de la fosfatasa alcalina en el suero, particularmente en aquellos con colitis ulcerosa a los que se realiza un cribado sistemático. También pueden producirse astenia progresiva, prurito e ictericia. Los brotes agudos de colangitis ascendente también pueden señalar la presencia o progresión de la CEP. También se ven la pancreatitis crónica y la colecistitis crónica debidas a la afectación de los conductos pancreáticos y de la vesícula biliar. En algunos pacientes, la colangitis esclerosante se asocia a una pancreatitis autoinmunitaria. En tales casos, la CEP puede ser una manifestación de la enfermedad crónica relacionada con la IgG4 (v. capítulo 5).

La CEP sigue un curso prolongado de 5 a 17 años, y los pacientes muy afectados tienen síntomas típicos de hepatopatía colestásica crónica, incluida la esteatorrea. Al contrario que para la CBP, no hay ningún tratamiento médico satisfactorio. Se han ensayado varios fármacos inmunodepresores, pero ninguno ha modificado el curso de la enfermedad. Se utiliza la dilatación endoscópica con esfinterotomía o colocación de endoprótesis para aliviar la obstrucción. El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo en los sujetos con una hepatopatía terminal.

RESUMEN

SÍNDROMES COLESTÁSICOS

- La **colestasis** ocurre con una alteración en la excreción de bilis, lo que conduce a la ictericia y a la acumulación de pigmento biliar en el parénquima hepático. Entre sus causas están la obstrucción mecánica o inflamatoria, la destrucción de las vías biliares o defectos metabólicos en la secreción de bilis por el hepatocito.
- La **obstrucción de vías biliares grandes** se asocia con mayor frecuencia a los cálculos biliares y a las neoplasias malignas que afectan a la cabeza del páncreas. La obstrucción crónica puede conducir a la cirrosis.
- La **colestasis neonatal** no es una entidad específica; se asocia de forma variable a varias colangiopatías como la *atresia biliar* y a varios trastornos que producen una hiperbilirrubinemia conjugada en el recién nacido, lo que en conjunto se denomina *hepatitis neonatal*.
- La **colangitis biliar primaria** es una enfermedad autoinmunitaria con una destrucción progresiva, inflamatoria y a menudo

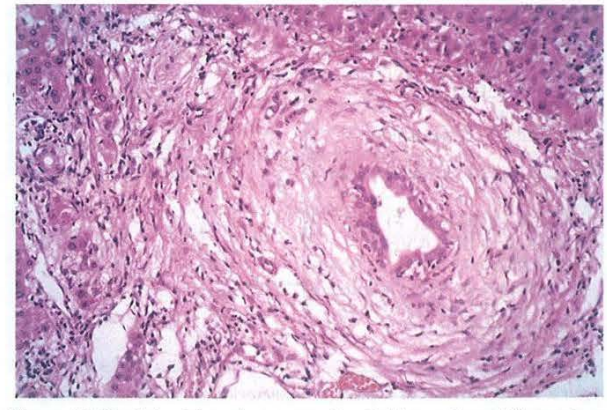


Figura 16.29 Colangitis esclerosante primaria. Un conducto biliar en degeneración está atrapado en una cicatriz concéntrica densa en «piel de cebolla».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

granulomatosa de las vías biliares intrahepáticas de medianas a pequeñas. Suele ocurrir en mujeres de mediana edad y se asocia a anticuerpos antimitocondriales y a menudo a otras enfermedades autoinmunitarias, como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto.

- La **colangitis esclerosante primaria** es una enfermedad autoinmunitaria con una destrucción inflamatoria y esclerosante progresiva de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas de todos los tamaños. El diagnóstico se hace mediante pruebas de imagen radiológicas del árbol biliar. Ocurre más a menudo en hombres jóvenes y se asocia con fuerza a la enfermedad inflamatoria intestinal, en particular a la colitis ulcerosa.

TRASTORNOS CIRCULATORIOS

Los trastornos circulatorios hepáticos pueden agruparse en función de si el trastorno conduce a anomalías en el flujo de entrada, interno o de salida de la sangre (fig. 16.30).

Alteración del flujo sanguíneo hacia el hígado

Afectación de la arteria hepática

Los infartos hepáticos son inusuales, gracias al doble riego sanguíneo que llega al hígado. No obstante, la trombosis o la obstrucción de una rama intrahepática de la arteria hepática por embolia (fig. 16.31), neoplasia o proceso inflamatorio como el de la panarteritis nudosa (v. capítulo 10) puede producir un infarto, que puede ser pálido o hemorrágico si se impregna con sangre procedente de la circulación portal. El bloqueo de la arteria hepática principal puede no producir necrosis isquémica en el órgano, en particular si el hígado es por lo demás normal, ya que el flujo arterial retrógrado a través de vasos accesorios y del aporte venoso portal suele ser suficiente para dar apoyo al parénquima hepático.

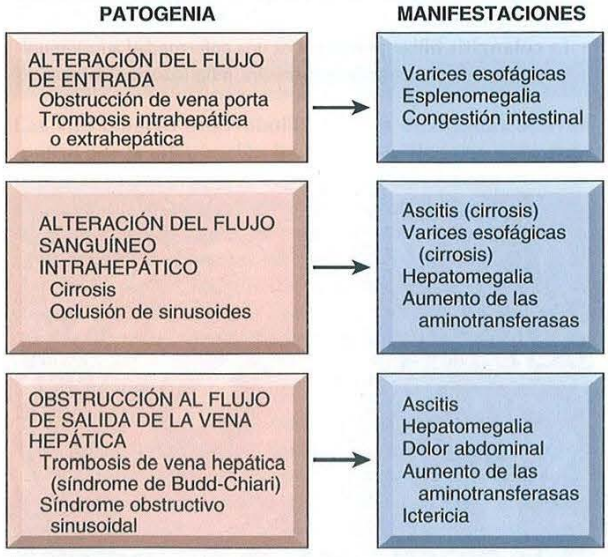


Figura 16.30 Trastornos hepáticos circulatorios. Formas y manifestaciones clínicas de la alteración del flujo sanguíneo hepático.

Figura 16.31 Infarto hepático. Hay un trombo alojado en una rama periférica de la arteria hepática *(flecha)* que comprime la vena porta adyacente; el tejido hepático distal está pálido, con un borde hemorrágico.

Obstrucción y trombosis de la vena porta

El bloqueo de la porción extrahepática de la vena porta puede causar solo síntomas vagos o ser un acontecimiento catastrófico y en potencia mortal; la mayoría de los casos se sitúan en algún punto intermedio entre ambos. La enfermedad oclusiva de la vena porta o de sus ramas principales produce habitualmente dolor abdominal y otras manifestaciones de hipertensión portal, principalmente varices esofágicas que tienden a la rotura. La ascitis no es frecuente (porque el bloqueo es presinusoidal), pero, cuando está presente, es a menudo masiva e intratable.

La obstrucción de la porción extrahepática de la vena porta puede ser idiopática (aproximadamente un tercio de los casos) o surgir debido a varios trastornos. Algunos de los marcos más frecuentes para el desarrollo de la obstrucción de la porción extrahepática de la vena porta son los siguientes:

- *Cirrosis,* que se asocia a una trombosis de la vena porta en el 25% de los pacientes, algunos de los cuales tienen además otros factores de riesgo.
- *Estados de hipercoagulabilidad,* como neoplasias mieloproliferativas como la policitemia vera (v. capítulo 12), las trombofilias hereditarias como el factor V de Leiden (v. capítulo 4) y varios trastornos que cursan con estados de hipercoagulabilidad como la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos.
- *Procesos inflamatorios* que afectan a la vena esplénica o a la vena porta, como la pancreatitis y la septicemia intraabdominal.
- *Traumatismos,* quirúrgicos o de otro tipo.

La *obstrucción de las ramas intrahepáticas de la vena porta* puede deberse a una trombosis aguda. La trombosis no produce infarto isquémico, sino que da lugar a una zona muy bien delimitada de cambio de calor hacia el rojo azulado llamada *infarto de Zahn*. No hay necrosis, solo una atrofia hepatocelular acentuada y una congestión notable de los sinusoides distendidos. La causa más frecuente de la obstrucción de una rama pequeña de la vena porta es la *esquistosomiasis;* los huevos de los parásitos se alojan dentro de las ramas más pequeñas de la vena porta y las obstruyen.

booksmedicos.org

A los demás trastornos que producen este patrón de lesión se les llama ahora en grupo *venopatía portal obliterante*, que se presenta a menudo como una hipertensión portal no cirrótica. Las causas de la venopatía portal obliterante no se conocen bien. Se produce en la enfermedad por el VIH tratada y sin tratar, y puede ser en algunos casos una complicación del tratamiento antirretroviral.

Alteración del flujo sanguíneo que atraviesa el hígado

La causa intrahepática más frecuente de obstrucción al flujo sanguíneo es la cirrosis, como ya se comentó anteriormente. Además, la oclusión física de los sinusoides se produce en la *anemia falciforme*, la *coagulación intravascular diseminada*, la *eclampsia* y las *metástasis intrasinusoidales* de los tumores sólidos. Si son acentuados y no se resuelven, todos estos trastornos pueden producir suficiente obstrucción al flujo sanguíneo como para causar una necrosis masiva de los hepatocitos y un fallo hepático fulminante.

Obstrucción al flujo de salida venoso hepático

Trombosis de la vena hepática

Pueden producirse acontecimientos oclusivos en ramas de la vena hepática de cualquier calibre. Si se producen en las ramas intrahepáticas más pequeñas, producen un *síndrome de obstrucción sinusoidal* (formalmente conocido como *enfermedad venooclusiva*). Una causa inusual pero bien conocida de este síndrome es el consumo de té jamaicano que contiene alcaloides de pirrolicidina, pero ahora se produce sobre todo después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alógenas, habitualmente en las primeras 3 semanas, o en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, en los que tiene una mortalidad de hasta el 30%.

La obstrucción de dos o más venas hepáticas principales produce un aumento de tamaño del hígado, dolor y ascitis, un trastorno conocido como *síndrome de Budd-Chiari*. La obstrucción de una sola vena hepática principal por una trombosis suele ser asintomática. El daño hepático es la consecuencia de una mayor presión sanguínea intrahepática. La trombosis de una vena hepática se asocia a los mismos estados de hipercoagulabilidad que la trombosis de la vena porta así como a cánceres intraabdominales, en particular al CHC. Como es a menudo el caso en los afectados por varios trastornos trombóticos, el síndrome de Budd-Chiari se produce a menudo en pacientes con varios factores de riesgo, como el embarazo o el consumo de anticonceptivos orales combinados con un trastorno trombófilo subyacente.

MORFOLOGÍA

En el síndrome de Budd-Chiari, el hígado está tumefacto y tiene un color rojo púrpura con la cápsula tensa (fig. 16.32). Puede haber zonas de colapso hemorrágico alternando con zonas de parénquima conservado o en regeneración, dependiendo de si se han obstruido venas hepáticas grandes o pequeñas. Microscópicamente, el parénquima hepático afectado revela una congestión y necrosis centrolobulillar acentuadas. Surge una fibrosis centrolobulillar en los casos en que la trombosis se produce de manera más lenta. Las venas principales pueden contener trombos oclusivos frescos o, en los casos crónicos, trombos adherentes organizados.

Figura 16.32 Síndrome de Budd-Chiari. La trombosis de las venas hepáticas principales ha causado una congestión hepática grave.

La mortalidad de la trombosis aguda no tratada de la vena hepática es alta. El trastorno es inusual, y los tratamientos son en gran medida empíricos. Incluyen la anticoagulación para prevenir la propagación del trombo; la angioplastia para restaurar la permeabilidad de las venas ocluidas; la trombólisis; y la creación de derivaciones portovenosas, usando abordajes radiológicos invasores o cirugía, con el fin de descomprimir el hígado. La forma crónica es mucho menos mortal, y más de dos tercios de los pacientes siguen vivos a los 5 años.

Congestión pasiva y necrosis centrolobulillar

Estas manifestaciones hepáticas de la afectación circulatoria sistémica –congestión pasiva y necrosis centrolobulillar– se consideran juntas porque representan un espectro morfológico continuo. Ambos cambios se ven con frecuencia en la necropsia, ya que hay un elemento de fracaso circulatorio preterminal en casi todas las muertes no traumáticas.

MORFOLOGÍA

La descompensación cardíaca derecha genera una congestión pasiva del hígado. El hígado está ligeramente aumentado de tamaño, tenso y cianótico, con bordes redondeados. Microscópicamente, hay una congestión de los **sinusoides centrolobulillares.** Con el tiempo, los hepatocitos centrolobulillares se hacen atróficos, lo que da lugar a una gran atenuación de las placas celulares hepáticas. La insuficiencia cardíaca izquierda o el shock pueden llevar a una hipoperfusión e hipoxia hepáticas, lo que produce una necrosis coagulativa isquémica de los hepatocitos en la región central del lobulillo **(necrosis centrolobulillar).**

La combinación de la hipoperfusión y la congestión retrógrada actúan de forma sinérgica causando una **necrosis hemorrágica centrolobulillar.** El hígado adquiere un aspecto moteado abigarrado reflejo de la hemorragia y la necrosis en la región centrolobulillar (fig. 16.33A). Este hallazgo se conoce como **hígado en nuez moscada** debido a su parecido a la superficie cortada de una nuez moscada. Suele haber una delimitación marcada entre las regiones periportales viables y pericentrales necrosadas o atróficas que están impregnadas de sangre (fig. 16.33B). En algunas ocasiones infrecuentes, con la insuficiencia cardíaca congestiva grave crónica mantenida surge una fibrosis centrolobulillar **(esclerosis cardíaca)** o incluso una cirrosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

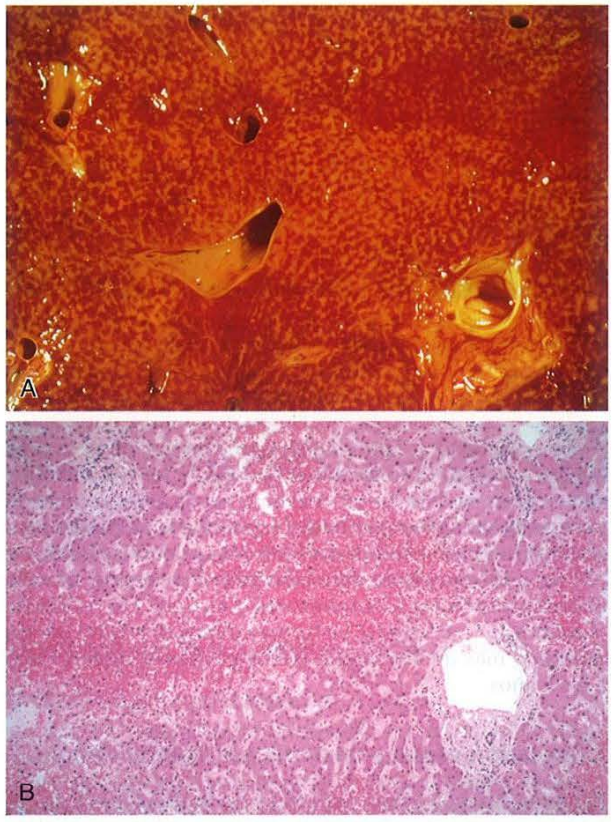


Figura 16.33 Congestión pasiva aguda («hígado en nuez moscada»). (A) En el corte del hígado, en el que se ven vasos sanguíneos importantes, destaca el aspecto rojizo moteado diverso que representa la congestión y la hemorragia en las regiones centrolobulillares del parénquima. (B) En el examen microscópico, la región centrolobulillar muestra una sufusión de eritrocitos y no es fácil ver los hepatocitos atrofiados. Los espacios porta y el parénquima periportal están intactos.

RESUMEN

TRASTORNOS CIRCULATORIOS

- Los trastornos circulatorios del hígado pueden deberse a una alteración del flujo sanguíneo de entrada, defectos en el flujo sanguíneo intrahepático y a una obstrucción del flujo sanguíneo de salida.
- La obstrucción de la vena porta por una trombosis intrahepática o extrahepática puede causar una hipertensión portal, varices esofágicas y ascitis.
- La causa más frecuente de alteración del flujo sanguíneo intrahepático es la cirrosis.
- Las obstrucciones a la salida del flujo sanguíneo son la trombosis de una vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) y el síndrome de la obstrucción sinusoidal, antes conocida como *enfermedad venooclusiva.*

NÓDULOS Y TUMORES

Las masas hepáticas llaman la atención por varias razones. Pueden generar plenitud y molestias epigástricas o detectarse mediante una exploración física o estudios radiológicos realizados por otro motivo. Las masas hepáticas incluyen la hiperplasia nodular y las verdaderas neoplasias.

Hiperplasia nodular focal

Los nódulos hepatocelulares hiperplásicos solitarios o múltiples que pueden surgir en el hígado no cirrótico se denominan *hiperplasias nodulares focales.* Estas lesiones surgen de alteraciones locales en el flujo sanguíneo del parenquimatoso hepático, como las malformaciones arteriovenosas o la obliteración inflamatoria o postraumática de las ramas de la vena porta y el aumento compensatorio del flujo sanguíneo arterial.

MORFOLOGÍA

La **hiperplasia nodular focal** aparece como un nódulo mal encapsulado y bien delimitado que puede tener varios centímetros de diámetro (fig. 16.34A). Se presenta como una masa en un hígado por lo demás normal, más frecuente en adultos jóvenes o de mediana edad. Suele haber una cicatriz estrellada deprimida

Figura 16.34 Hiperplasia nodular focal. (A) Muestra resecada que presenta un contorno lobulado y una cicatriz estrellada central. (B) Microfotografía de bajo aumento que muestra una cicatriz fibrosa ancha con elementos de arteria hepática y de conducto biliar, y una inflamación crónica dentro del parénquima hepático que carece de la arquitectura normal debido a la regeneración de los hepatocitos.

booksmedicos.org

central gris blanquecina de la que irradian tabiques fibrosos hacia la periferia (fig. 16.34B).

Microscópicamente, la cicatriz central contiene vasos grandes anómalos y reacciones tubulares a lo largo de los radios de la cicatriz. Probablemente el iniciador es una lesión vascular, ya que se cree que el parénquima mal perfundido se colapsa para producir los tabiques, mientras que las regiones hiperperfundidas sufren una hiperplasia. Las regiones hiperplásicas están compuestas de hepatocitos normales separados por placas sinusoidales engrosadas.

Neoplasias benignas

Los hemangiomas cavernosos son los tumores hepáticos benignos más frecuentes (v. capítulo 10). El principal significado clínico de los hemangiomas cavernosos es que deben distinguirse por medios radiográficos o durante una operación de los tumores metastásicos.

Adenomas hepatocelulares

Las neoplasias benignas que surgen de los hepatocitos se llaman adenomas hepatocelulares (fig. 16.35). Pueden detectarse accidentalmente como una masa hepática en las pruebas de imagen abdominales o cuando producen síntomas. El síntoma más frecuente es el dolor, que puede deberse a la presión ejercida sobre la cápsula hepática por la masa en expansión o la necrosis hemorrágica del tumor a medida que supera a su riego sanguíneo. Los adenomas hepatocelulares se rompen en ocasiones, un acontecimiento que puede provocar una hemorragia intraabdominal peligrosa para la vida.

Los adenomas hepáticos pueden subclasificarse a nivel molecular en tumores con riesgo bajo, intermedio y alto de transformación maligna. La exposición a hormonas sexuales (p. ej., anticonceptivos orales, esteroides anabólicos) aumenta mucho la frecuencia de todos los tipos de adenoma hepático, y el cese de la exposición a las hormonas sexuales lleva a menudo, pero no siempre, a la regresión del tumor, lo que liga claramente las hormonas sexuales al crecimiento y la supervivencia de las células tumorales en algunos casos.

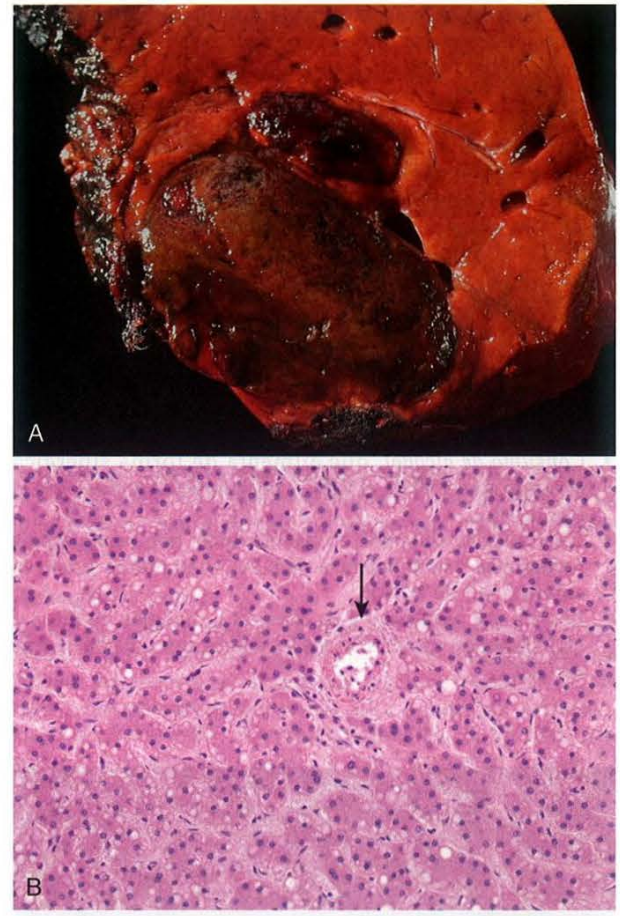


Figura 16.35 Adenoma de células hepáticas. (A) Muestra resecada de masa hepática. (B) Imagen microscópica que muestra cordones de hepatocitos, con un aporte vascular arterial *(flecha)* y sin espacios porta.

Neoplasias malignas

Los tumores malignos que aparecen en el hígado pueden ser primarios o metastásicos. Estos últimos son con diferencia los más frecuentes. Nuestra exposición aquí se centra en los tumores hepáticos primarios. La mayoría de los cánceres hepáticos primarios surgen de los hepatocitos y se denominan *carcinoma hepatocelular (CHC)*. Son mucho menos frecuentes los cánceres de la vía biliar, los *colangiocarcinomas*. Otros tipos de cánceres hepáticos primarios, como el *hepatoblastoma* (un tumor hepatocelular de la infancia) y el *angiosarcoma*, son demasiado inusuales para merecer comentarios adicionales.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

A nivel global, el CHC, también conocido erróneamente como *hepatoma*, es responsable de aproximadamente el 5,4% de todos los cánceres, pero su incidencia varía ampliamente en diferentes partes del mundo. Más del 85% de los casos ocurren en países con cifras elevadas de infección crónica por el VHB. La incidencia de CHC es mayor en Asia (sudeste de China, Corea, Taiwán) y África subsahariana, áreas en las que el VHB se transmite de forma vertical y, como ya se ha dicho, el estado de portador comienza en la lactancia. Además, muchas de estas poblaciones están expuestas a la aflatoxina, que cuando se combina con la infección por el VHB aumenta el riesgo de CHC de manera espectacular. La incidencia máxima de CHC en estas zonas se sitúa entre los 20 y los 40 años de edad y, en casi el 50% de los casos, el tumor aparece sin la cirrosis.

En los países occidentales, la incidencia de CHC está aumentando con rapidez, en gran medida debido a la mayor prevalencia de hepatitis C. El número de casos nuevos de CHC se triplicó en EE. UU. en las últimas décadas, pero su incidencia es aún 8-30 veces menor que en algunos países asiáticos. Se espera que nuevos y eficaces tratamientos para la infección por el virus de la hepatitis C moderen la ola creciente de CHC en EE. UU. En las poblaciones occidentales, el CHC pocas veces se manifiesta antes de los 60 años de edad, y en casi el 90% de los casos la neoplasia maligna emerge después de que se haya estabilizado la cirrosis. Hay un predominio masculino pronunciado en todo el mundo, de alrededor de 3:1 en zonas de baja incidencia y de hasta 8:1 en las de elevada incidencia.

Patogenia

Las enfermedades hepáticas crónicas son el marco más frecuente para la aparición del CHC. Aunque suele identificarse en un trasfondo de cirrosis, esta no es necesaria para que surja el tumor. En cambio, la progresión a la cirrosis y al cáncer hepatocelular se producen en paralelo a lo largo de muchos años o décadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los factores subyacentes más importantes en la hepatocarcinogenia son las infecciones víricas (VHB, VHC) y las lesiones tóxicas (aflatoxina, alcohol). De este modo, donde el VHB y el VHC son endémicos hay una elevada incidencia de CHC. La coinfección aumenta más el riesgo. La *aflatoxina* es una micotoxina producida por especies de *Aspergillus* que contamina cultivos básicos en África y Asia. Hay metabolitos de la aflatoxina en la orina de los sujetos que consumen estos alimentos, como son los aductos aflatoxina-albúmina en el suero. Estos biomarcadores identifican poblaciones de riesgo y han ayudado a confirmar la importancia de la aflatoxina en la hepatocarcinogenia. Como ya se ha expuesto, la aflatoxina sinergiza con el VHB (y quizás también con el VHC) en un aumento mayor del riesgo.

Otros factores de riesgo del CHC comparten la capacidad de causar una lesión hepática crónica asociada a varios grados de inflamación. Estos factores son:

- *Consumo de alcohol*, que aumenta de forma sinérgica el riesgo con el VHB, el VHC y posiblemente incluso con el tabaquismo.
- *Trastornos hereditarios*, en particular la hemocromatosis hereditaria y la deficiencia de α_1AT, y en menor grado la enfermedad de Wilson.
- El *síndrome metabólico* y su obesidad, diabetes mellitus y HGNA acompañantes, todos los cuales aumentan el riesgo de CHC.

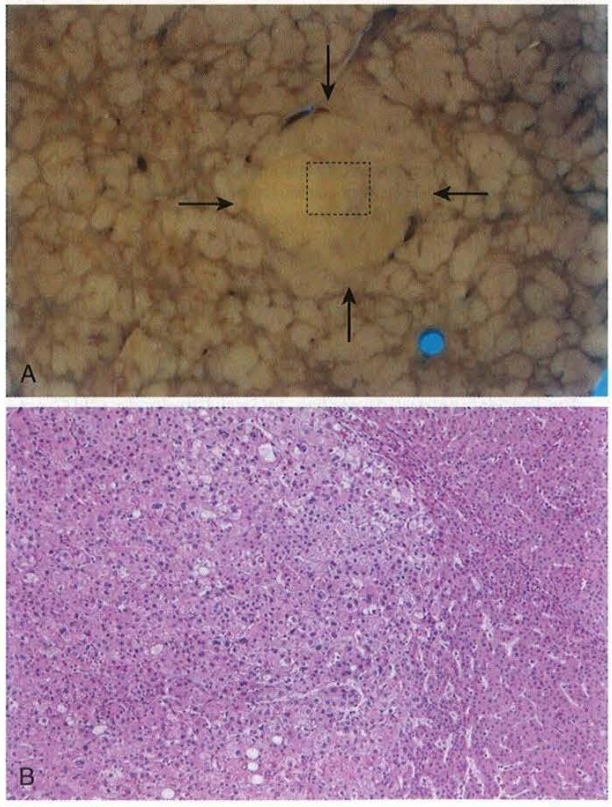


Figura 16.36 (A) Cirrosis relacionada con la hepatitis C con un nódulo displásico grande característico *(flechas)*. El crecimiento del nódulo dentro de otro nódulo indica un cáncer en evolución. (B) Histológicamente, la región situada dentro del cuadro la imagen A muestra un carcinoma hepatocelular bien diferenciado *(lado derecho)* y un subnódulo de carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado en su interior *(centro, izquierda)*. *(Por cortesía del Dr. Masamichi Kojiro, Kurume University, Kurume, Japan.)*

Como con todos los cánceres, el CHC lo inducen mutaciones adquiridas en oncogenes y genes supresores de tumores. Ninguna secuencia única universal de alteraciones moleculares o génicas conduce a la aparición del CHC. Las mutaciones con ganancia de función en la catenina β y las mutaciones con pérdida de función en p53 son las dos mutaciones causantes más frecuentes. Se identifican mutaciones en la catenina β en hasta el 40% de los CHC. Estos tumores tienen más probabilidades de no relacionarse con el VHB y muestran inestabilidad genómica. Hay una inactivación de *TP53* en hasta el 60% de los CHC. Estos tumores se asocian con fuerza a la exposición a la aflatoxina, que parece ser en muchos casos directamente responsable de las mutaciones causales en *TP53*.

El CHC parece surgir a menudo de lesiones premalignas precursoras (fig. 16.36). El *adenoma hepático* ya se ha comentado, y algunos de ellos portan mutaciones activadoras en la catenina β. La enfermedad hepática crónica se ha asociado a displasias celulares llamadas *cambio de célula grande* y *cambio de célula pequeña*. Estas pueden encontrarse en cualquier estadio de la enfermedad hepática crónica, antes o después del desarrollo de la cirrosis, y sirven para indicar qué pacientes necesitan un estudio de vigilancia del cáncer más intensivo. Los *nódulos displásicos* suelen encontrarse en la cirrosis, en pruebas de imagen o en muestras extirpadas (incluidos explantes). Los *nódulos displásicos de grado bajo* pueden sufrir o no una transformación a lesiones de grado superior, pero indican un mayor riesgo de CHC. Los *nódulos displásicos de grado alto* son probablemente los precursores más importantes del CHC en la hepatitis vírica y en la hepatopatía alcohólica. Se encuentra a menudo un CHC franco en los nódulos displásicos de grado alto en muestras de biopsia o resecadas.

MORFOLOGÍA

El CHC puede verse a simple vista como: 1) una masa unifocal (habitualmente grande) (fig. 16.37A); **2) nódulos multifocales ampliamente distribuidos de tamaño variable, o 3) un cáncer infiltrante difuso,** que penetra ampliamente y a veces afecta a todo el hígado. En ocasiones, los CHC surgen dentro de nódulos displásicos (v. fig. 16.36), superando finalmente a estas lesiones precursoras. Las metástasis intrahepáticas por invasión vascular o extensión directa son más probables una vez que los tumores alcanzan un tamaño de 3 cm. Estas metástasis suelen ser nódulos tumorales pequeños satélite alrededor de una masa primaria grande. La invasión vascular también es la vía más probable de metástasis extrahepáticas, especialmente a través del sistema venoso hepático, habitualmente solo en los casos avanzados. En ocasiones, masas largas serpiginosas de tumor invaden la vena porta (causando una hipertensión portal) o la vena cava inferior; en este último caso, el tumor puede extenderse hacia arriba hasta el ventrículo derecho. Las metástasis linfáticas son menos frecuentes.

Los CHC van desde lesiones bien diferenciadas a muy anaplásicas. Los CHC bien diferenciados están compuestos de células que parecen hepatocitos normales y crecen como trabéculas gruesas (reproduciendo las placas celulares hepáticas) o en patrones seudoglandulares que reproducen canalículos biliares ectásicos mal formados (fig. 16.37B).

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del CHC son variadas y en las poblaciones occidentales están a menudo enmascaradas por síntomas relacionados con cirrosis o hepatitis crónica subyacentes. En regiones con una elevada incidencia, como el África

booksmedicos.org

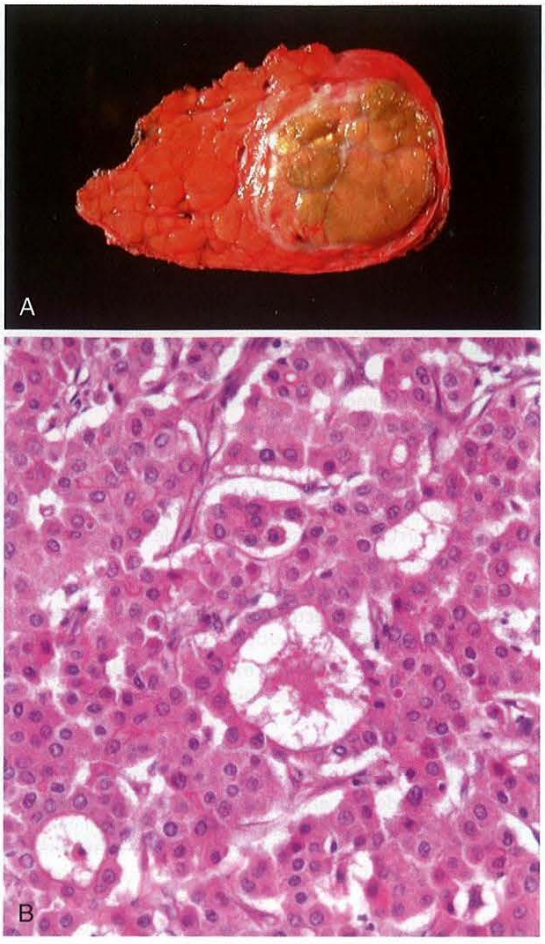


Figura 16.37 Carcinoma hepatocelular. (A) Hígado extraído en la necropsia que muestra una neoplasia masiva unifocal que sustituye a casi todo el lóbulo hepático derecho en un hígado sin cirrosis. (B) Los hepatocitos malignos crecen en versiones distorsionadas de la arquitectura normal: grandes espacios seudoacinares, canalículos biliares esencialmente malformados y dilatados y trabéculas de hepatocitos engrosadas.

tropical donde la exposición a la aflatoxina es frecuente, los pacientes no suelen tener antecedentes clínicos de hepatopatía (aunque pueda detectarse una cirrosis en la necropsia). En ambas poblaciones, la mayoría de los pacientes tienen un dolor abdominal superior mal definido, malestar general, astenia, pérdida de peso y a veces consciencia de una masa abdominal o de plenitud abdominal. La ictericia, la fiebre y las hemorragias digestivas o por varices esofágicas son inconstantes.

Los estudios de laboratorio pueden proporcionar pistas, pero pocas veces son concluyentes. Se encuentran concentraciones séricas elevadas de *α-fetoproteína* en el 50% de los sujetos con un CHC avanzado, pero esto no es un marcador sensible ni específico de cánceres premalignos ni bien diferenciados en sus primeras fases. Son mejores pruebas para detectar tumores pequeños estudios de imagen, como la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. La creciente arterialización durante el desarrollo y la progresión del CHC puede identificarse mediante pruebas de imagen, y es tan característica que su detección puede ser diagnóstica, lo que excluye la necesidad de hacer una biopsia tisular.

La evolución natural del CHC implica el aumento progresivo de la masa primaria hasta que altera la función hepática o metastatiza, principalmente en los pulmones. La muerte suele deberse a: 1) caquexia; 2) hemorragia digestiva o por varices esofágicas; 3) insuficiencia hepática con coma hepático, o, pocas veces, 4) rotura del tumor con hemorragia mortal. La supervivencia a los 5 años de los tumores grandes es mínima, y la mayoría de los pacientes mueren en los 2 años siguientes al diagnóstico.

Con la puesta en marcha de las técnicas de cribado y los avances en las pruebas de imagen, la detección de CHC menores de 2 cm de diámetro ha aumentado en los países que disponen de tales medios. Estos pequeños tumores pueden extirparse con cirugía o eliminarse (p. ej., mediante embolización, radiación de microondas o congelamiento) con buenos resultados. Si aparecen CHC relativamente pequeños en el marco de un estadio avanzado de enfermedad hepática crónica (cirrótico), el trasplante hepático es la mejor opción y puede ser curativo. Para el control local de los tumores irresecables se utiliza la eliminación mediante radiofrecuencia y la quimioembolización. El inhibidor de cinasa sorafenib puede prolongar la vida de los sujetos con un CHC en fase avanzada.

Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma (CCA), el segundo tumor maligno primario más frecuente del hígado tras el CHC, surge de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Es responsable del 3% de los cánceres digestivos en EE. UU., donde hay aproximadamente 2.000-3.000 casos nuevos anuales. Sin embargo, en algunas regiones del sudeste de Asia como en el noreste de Tailandia, Laos y Camboya, donde la infestación por duelas hepáticas es endémica, el colangiocarcinoma es mucho más frecuente, y se produce en cifras 30-40 veces mayores que en áreas de Asia sin infestación por duelas hepáticas.

Todos los factores de riesgo del colangiocarcinoma causan una inflamación crónica y una colestasis, que probablemente promueven la aparición de mutaciones somáticas o alteraciones epigénicas en los colangiocitos. Entre los factores de riesgo están la infestación por duelas hepáticas (en particular especies de *Opisthorchis* y *Clonorchis*), la enfermedad inflamatoria crónica de las vías biliares grandes (como la colangitis esclerosante primaria), la hepatolitiasis y la hepatopatía fibropoliquística. Como con el CHC, las cifras de colangiocarcinoma también están elevadas en los pacientes con hepatitis B y C y HGNA.

MORFOLOGÍA

Los **colangiocarcinomas extrahepáticos** son generalmente lesiones pequeñas en el momento del diagnóstico, ya que obstruyen la vía biliar al principio de su evolución. La mayoría de los tumores aparecen en forma de nódulos grises duros dentro de la pared del conducto biliar; algunos pueden infiltrar de forma difusa, mientras que otros son papilares o polipoideos. Los **colangiocarcinomas intrahepáticos** aparecen en hígados no cirróticos (fig. 16.38A) y pueden seguir a lo largo del espacio intrahepático del sistema portal o producir un único tumor masivo.

Los colangiocarcinomas suelen ser adenocarcinomas productores de mucina. La mayoría están entre bien y moderadamente diferenciados y crecen en forma de estructuras glandulares/tubulares recubiertas de células epiteliales malignas (fig. 16.38B). Suelen inducir una desmoplasia acentuada. La invasión linfovascular y perineural es frecuente y lleva a menudo a metástasis intrahepáticas y extrahepáticas extensas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

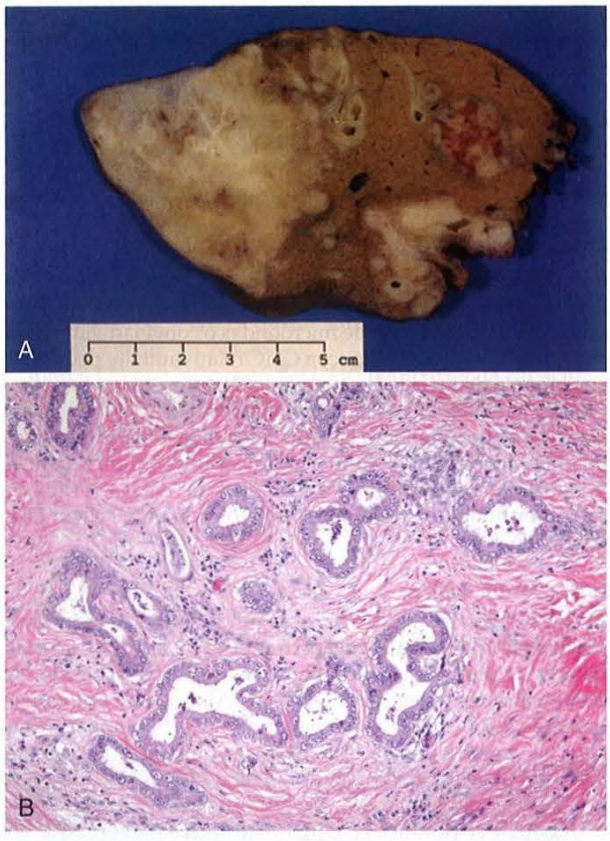


Figura 16.38 Colangiocarcinoma. (A) Colangiocarcinoma multifocal en el hígado de un paciente con infestación por la duela hepática *Clonorchis sinensis* (duelas no visibles). (B) Glándulas invasoras malignas en un estroma esclerótico reactivo. *(A, por cortesía del Dr. Wilson M. S. Tsui, Caritas Medical Centre, Hong Kong.)*

RESUMEN

TUMORES HEPÁTICOS

- El hígado es el lugar más frecuente de cánceres metastásicos procedentes de tumores primarios del colon, los pulmones y las mamas.
- Los **adenomas hepatocelulares** son tumores benignos de los hepatocitos. La mayoría pueden subclasificarse en función de los cambios moleculares con grados variables de potencial maligno. Se asocian al consumo de anticonceptivos orales y andrógenos.
- Los dos principales tipos de tumores malignos son los **carcinomas hepatocelulares** y los **colangiocarcinomas;** los CHC son mucho más frecuentes.
  - El CHC es un tumor frecuente en regiones de Asia y África, y su incidencia está aumentando en EE. UU.
  - Las principales causas del CHC son la hepatitis B y C, la cirrosis alcohólica, la hemocromatosis y la exposición a las aflatoxinas. En la población occidental, en torno al 90% de los CHC surgen en hígados cirróticos; en Asia, casi el 50% de los casos surgen en hígados no cirróticos.
  - La inflamación crónica y la regeneración celular asociadas a la hepatitis vírica son factores predisponentes del desarrollo de los carcinomas.
  - El CHC puede ser unifocal o multifocal, tiende a invadir los vasos sanguíneos y reproduce la arquitectura hepática normal en varios grados.
  - El colangiocarcinoma es un tumor de las vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas que es relativamente frecuente en zonas donde son endémicas las duelas hepáticas, como especies de *Opisthorchis* y *Clonorchis*.

Vesícula biliar

COLELITIASIS (CÁLCULOS BILIARES)

Los cálculos biliares afectan al 10-20% de los adultos que residen en países occidentales del hemisferio norte, al 20-40% de los que viven en países latinoamericanos y solo al 3-4% de los que viven en países asiáticos. En EE. UU., se diagnostican en torno a un millón de casos nuevos de cálculos biliares al año, y dos terceras partes de los sujetos afectados se someten a una intervención quirúrgica, lo que da lugar a la extracción de ¡25 a 50 toneladas de cálculos anuales! Hay dos tipos principales de cálculos biliares: *cálculos de colesterol*, que contienen colesterol monohidratado cristalino (80% de los cálculos en los países occidentales), y *cálculos de pigmento*, hechos de sales cálcicas de bilirrubina.

Patogenia

La formación de la bilis es la única vía significativa de eliminación del exceso de colesterol del cuerpo, bien como colesterol libre o como sales biliares. El colesterol se hace hidrosoluble mediante su agregación con sales biliares y lecitinas. Cuando las concentraciones de colesterol superan la capacidad solubilizadora de la bilis (supersaturación), el colesterol ya no puede permanecer dispersado y cristaliza fuera de la solución. La formación de cálculos de colesterol se ve potenciada por la *hipomovilidad de la vesícula biliar* (estasis), que promueve la nucleación, y por la *hipersecreción de moco*, con el consiguiente atrapamiento de los cristales, lo que potencia su agregación en cálculos.

Los cálculos de pigmento se forman cuando la bilis contiene una concentración alta de bilirrubina sin conjugar en el árbol biliar, como puede ocurrir en pacientes con una hemólisis crónica extravascular o con ciertas infecciones de la vía biliar, como la producida por duelas hepáticas. Los precipitados son principalmente sales de bilirrubinato cálcico insolubles.

Prevalencia y factores de riesgo

Los principales factores de riesgo de los cálculos biliares se enumeran en la tabla 16.6. En hasta el 80% de los sujetos con cálculos biliares, los únicos factores de riesgo identificables son la edad y el sexo. Exponemos algunos datos sobre estos factores de riesgo:

- *Edad y sexo.* La prevalencia de cálculos biliares aumenta a lo largo de la vida. En EE. UU., menos del 5-6% de la población menor de 40 años de edad tienen cálculos, al contrario que el 25-30% de los mayores de 80 años de edad.

booksmedicos.org

Tabla 16.6 Factores de riesgo para la litiasis biliar

Cálculos de colesterol
Datos demográficos: europeos del norte, norteamericanos y sudamericanos, nativos americanos, estadounidenses de origen mexicano
Edad avanzada
Hormonas sexuales femeninas
Sexo femenino
Anticonceptivos orales
Embarazo
Obesidad y resistencia a la insulina
Reducción rápida del peso
Estasis en vesícula biliar
Trastornos hereditarios del metabolismo de los ácidos biliares
Síndromes dislipidémicos
Cálculos de pigmento
Datos demográficos: asiáticos más que occidentales, rurales más que urbanos
Hemólisis crónica (p. ej., anemia falciforme, esferocitosis hereditaria)
Infección biliar
Trastornos digestivos: enfermedad ileal (p. ej., enfermedad de Crohn), resección o derivación ileal, fibrosis quística con insuficiencia pancreática

La prevalencia en las mujeres de todas las edades es en torno a dos veces mayor que la de los hombres.

- *Etnia y zona geográfica.* La prevalencia de cálculos de colesterol se acerca al 50-75% en ciertas poblaciones de nativos americanos (pima, hopi y navajo), mientras que los cálculos de pigmento son inusuales. La elevada prevalencia en estas poblaciones parece relacionada con la hipersecreción biliar de colesterol.
- *Herencia.* Además de la etnia, un antecedente familiar positivo aumenta el riesgo, así como varios errores innatos del metabolismo, como los asociados a una alteración en la síntesis y secreción de bilis.
- *Ambiente.* Los estrógenos aumentan la captación y síntesis hepática de colesterol, lo que lleva a una secreción biliar excesiva de colesterol. Estos efectos explican el mayor riesgo de litiasis biliar con el uso de anticonceptivos orales y con el embarazo. La obesidad, la pérdida de peso rápida y el tratamiento con el hipocolesterolémico clofibrato también se asocian fuertemente a una mayor secreción biliar de colesterol y al riesgo de litiasis biliar.
- *Trastornos adquiridos.* Cualquier trastorno en el que se reduzca la motilidad de la vesícula biliar predispone a los cálculos biliares, como el embarazo, la pérdida de peso rápida y la lesión de la médula espinal. En la mayoría de los casos, sin embargo, hay una hipomotilidad de la vesícula biliar sin ninguna causa obvia.

MORFOLOGÍA

Los **cálculos de colesterol** surgen exclusivamente en la vesícula biliar y consisten un 50-100% de colesterol. Los cálculos puros de colesterol son amarillo claro; el aumento de las proporciones de carbonato de calcio, fosfatos y bilirrubina impone un color de blanco-grisáceo a negro (fig. 16.39). Son ovoides y duros; pueden aparecer aislados, pero suelen ser varios, con superficies cortadas debido a su aposición. La mayoría de los cálculos de colesterol son radiotransparentes, aunque hasta el 20% pueden contener suficiente carbonato de calcio como para ser radiopacos.

Los **cálculos de pigmento** pueden aparecer en cualquier lugar en el árbol biliar y se clasifican en cálculos negros y marrones. En general, los cálculos de pigmento negros se encuentran en la vesícula biliar estéril, mientras que los cálculos marrones se encuentran en conductos intrahepáticos o extrahepáticos infectados. Los cálculos contienen sales de calcio de bilirrubina no conjugada y cantidades menores de otras sales de calcio, glucoproteínas de mucina y colesterol. Los cálculos negros suelen ser pequeños, numerosos y frágiles al tacto (fig. 16.40). Los cálculos marrones tienden a ser únicos y pocos y a tener una consistencia blanda, grasa y parecida al jabón debido a la presencia de sales de ácidos grasos liberados de las lecitinas biliares por las fosfolipasas bacterianas. Debido a los carbonatos de calcio y los fosfatos, el 50-75% de los cálculos negros son radiopacos. Los cálculos marrones, que contienen jabones de calcio, son radiotransparentes.

Figura 16.39 Cálculos biliares de colesterol. La pared de la vesícula biliar está engrosada y fibrótica debido a la colecistitis crónica.

Características clínicas

Los cálculos biliares pueden estar presentes durante décadas sin causar síntomas, y el 70-80% de los sujetos con cálculos biliares permanecen asintomáticos durante toda la vida. En una minoría desafortunada, sin embargo, los síntomas son llamativos. Suele haber dolor en el hipocondrio derecho o en

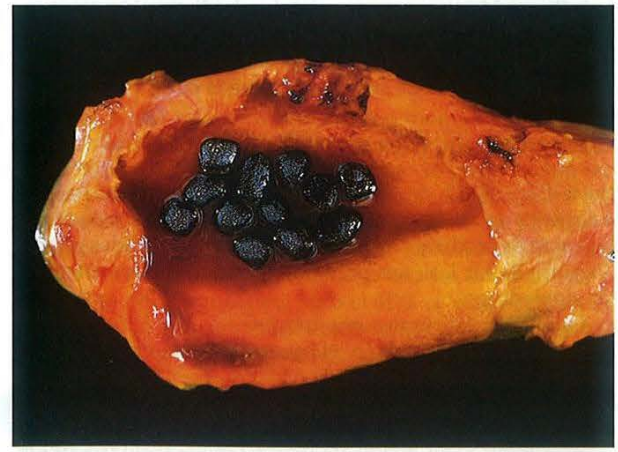


Figura 16.40 Cálculos biliares de pigmentos. Hay varios cálculos biliares negros con las caras planas en la vesícula biliar, por lo demás normal, de un paciente con una prótesis mitral mecánica, que produce una hemólisis intravascular crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el epigastrio, a menudo insoportable, que puede ser constante o, con menor frecuencia, espasmódico. Este dolor «biliar» se debe a la obstrucción de la vesícula biliar o del árbol biliar o a la inflamación de la propia vesícula biliar. Las complicaciones más graves son el empiema, la perforación, las fístulas, la inflamación del árbol biliar, la colestasis obstructiva y la pancreatitis. Cuanto mayor es el cálculo, menos probable es que entre en el cístico o en el colédoco y produzca una obstrucción; por ello, los cálculos muy pequeños, o «gravilla», son peligrosos. En ocasiones, un cálculo grande puede erosionar directamente un asa adyacente de intestino delgado, generando una obstrucción intestinal *(íleo biliar)*.

COLECISTITIS

La inflamación de la vesícula biliar puede ser aguda, crónica o aguda superpuesta a una crónica, y casi siempre se asocia a cálculos biliares. En EE. UU., la colecistitis es una de las indicaciones más frecuentes de la cirugía abdominal. Su distribución epidemiológica va estrechamente paralela a la de los cálculos biliares.

Colecistitis litiásica aguda

La inflamación aguda de una vesícula biliar que contiene cálculos se denomina *colecistitis litiásica aguda* y la precipita en el 90% de los casos una obstrucción del cuello de la vesícula biliar o del conducto cístico. Es la complicación importante más frecuente de los cálculos biliares y la indicación más frecuente para una colecistectomía urgente. Las manifestaciones de la obstrucción pueden aparecer con una notable rapidez y constituyen una urgencia quirúrgica. En algunos casos, sin embargo, los síntomas pueden ser leves y resolverse sin ninguna intervención.

La colecistitis litiásica aguda se debe a una irritación química e inflamación de la pared de la vesícula biliar debidas a la obstrucción a la salida de la bilis. La lesión de la vesícula biliar en el marco de una obstrucción biliar tiene varios orígenes: las fosfolipasas derivadas de la mucosa hidrolizan la lecitina biliar en lisolecitina, que es tóxica para la mucosa; la capa mucosa de glucoproteínas normalmente protectora se rompe, exponiendo el epitelio de la mucosa a la acción detergente de las sales biliares; las prostaglandinas liberadas dentro de la pared de la vesícula biliar distendida potencian la inflamación mucosa y parietal; y la distensión y mayor presión intraluminal pueden reducir el flujo sanguíneo de la mucosa. Todos estos efectos se producen sin ninguna infección bacteriana, que puede superponerse más tarde.

Colecistitis alitiásica aguda

Entre el 5 y el 12% de las vesículas biliares extirpadas por una colecistitis aguda no contienen cálculos biliares. La mayoría de los casos se producen en pacientes con enfermedades graves. Algunas de las lesiones predisponentes más frecuentes son las siguientes:

- Operación quirúrgica importante.
- Traumatismo grave (p. ej., por accidente en vehículo a motor).
- Quemaduras graves.
- Septicemia.

Otros factores que contribuyen son la deshidratación, la estasis en la vesícula biliar y el barro, la afectación vascular y la contaminación bacteriana.

Colecistitis crónica

La colecistitis crónica puede ser una secuela de brotes repetidos de colecistitis aguda, pero en la mayoría de los casos aparece sin ningún antecedente de crisis agudas. Como la colecistitis aguda, casi siempre se asocia a los cálculos biliares. Sin embargo, los cálculos biliares no parecen ser una parte esencial del inicio de la inflamación ni del desarrollo del dolor, porque la colecistitis alitiásica crónica causa síntomas y alteraciones morfológicas similares a los de la forma litiásica. En cambio, la supersaturación de bilis parece predisponer a la inflamación crónica y, en la mayoría de los casos, a la formación de los cálculos. Pueden cultivarse microorganismos, habitualmente *E. coli* y enterococos, a partir de la bilis en alrededor de una tercera parte de los casos. Al contrario que la colecistitis aguda litiásica, no es necesaria la obstrucción a la salida de la vesícula biliar por cálculos en la colecistitis crónica. La mayoría de las vesículas biliares extirpadas en operaciones programadas de cálculos biliares muestran características de la colecistitis crónica, lo que hace probable que los síntomas biliares surjan después de una larga coexistencia de cálculos biliares e inflamación de bajo grado.

MORFOLOGÍA

En la **colecistitis aguda,** la vesícula biliar suele estar aumentada de tamaño y tensa, y tiene un color violáceo rojo brillante o manchado, este último debido a las hemorragias subserosas. La serosa está cubierta con frecuencia de un exudado fibrinoso o, en casos graves, fibrinopurulento. En el 90% de los casos hay cálculos, a menudo obstruyendo el cuello de la vesícula biliar o el conducto cístico. La luz de la vesícula biliar está llena de una bilis nebulosa o turbia que puede contener fibrina, sangre y pus. Cuando el exudado contenido es sobre todo pus, el trastorno se denomina ***empiema de la vesícula biliar.*** En los casos leves, la pared de la vesícula biliar está engrosada, edematosa e hiperémica. En los casos más graves, la pared de la vesícula biliar es verdosa negruzca y está necrosada, un trastorno llamado ***colecistitis gangrenosa.*** En el estudio histológico, las reacciones inflamatorias no son distintivas y consisten en alguna combinación de los patrones habituales de inflamación aguda (es decir, edema, infiltración leucocítica, congestión vascular, formación de abscesos, necrosis gangrenosa).

Los cambios morfológicos en la **colecistitis crónica** son sumamente variables y en ocasiones sutiles. La mera presencia de cálculos dentro de la vesícula biliar, incluso sin inflamación aguda, se considera una justificación suficiente para el diagnóstico. La vesícula biliar puede estar contraída, ser de tamaño normal o mayor. Las úlceras mucosas son infrecuentes; la submucosa y la subserosa están a menudo engrosadas por la fibrosis. Sin una colecistitis aguda superpuesta, los cúmulos de linfocitos en la pared son el único signo de inflamación (fig. 16.41A). Las evaginaciones del epitelio mucoso a través de la pared de la vesícula biliar (senos de Rokitansky-Aschoff) pueden ser muy llamativas (fig. 16.41B).

Características clínicas

La *colecistitis litiásica aguda* se presenta con dolor biliar que dura más de 6 h. El dolor es intenso, habitualmente estable, se localiza en la región superior del abdomen y a menudo se irradia al hombro derecho. Son clásicas la fiebre, las náuseas, la leucocitosis y la postración; la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada indica una obstrucción del colédoco. La región subcostal derecha es muy dolorosa a la palpación y rígida como resultado del espasmo de los músculos abdominales; en ocasiones, puede palparse una vesícula biliar

booksmedicos.org

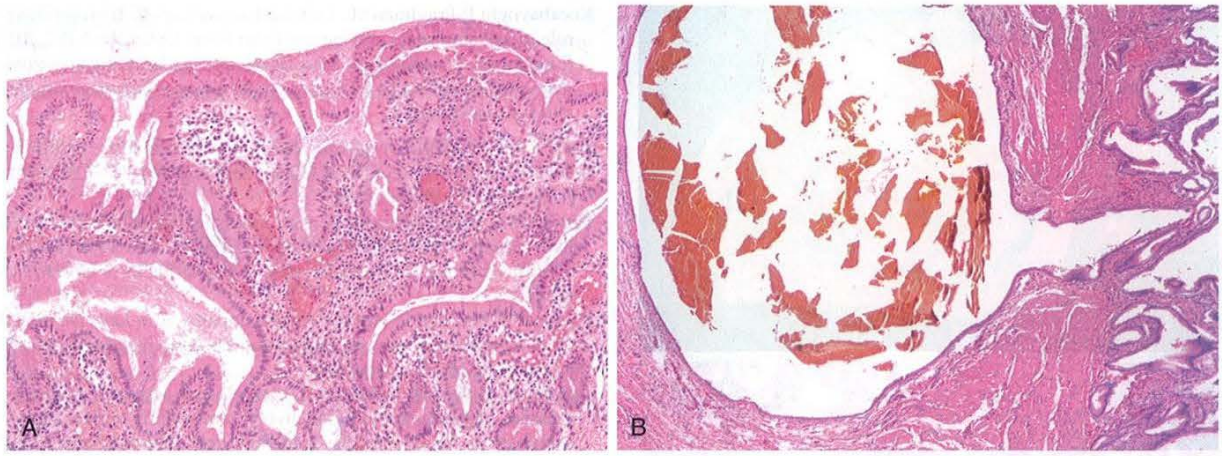


Figura 16.41 Colecistitis crónica. (A) La mucosa de la vesícula biliar está infiltrada por células inflamatorias crónicas. (B) Un seno de Rokitansky-Aschoff que contiene un cálculo de pigmento biliar fragmentado.

distendida y dolorosa. Las crisis leves suelen desaparecer espontáneamente en 1 a 10 días; sin embargo, es frecuente la recidiva. Aproximadamente el 25% de los pacientes sintomáticos están suficientemente enfermos como para precisar una intervención quirúrgica.

El diagnóstico de la colecistitis aguda suele basarse en la detección de cálculos biliares mediante ecografía, habitualmente acompañada de signos de engrosamiento en la pared de la vesícula biliar. La atención al trastorno es importante por la posibilidad de que sigan complicaciones graves:

- Sobreinfección bacteriana que lleva a la colangitis o la septicemia.
- Perforación de la vesícula biliar y formación local de abscesos.
- Rotura de la vesícula biliar que lleva a una peritonitis difusa.
- Fístula biliar entérica (colecistoentérica), con drenaje de bilis a los órganos adyacentes, entrada de aire y bacterias en el árbol biliar y en potencia una obstrucción intestinal inducida por los cálculos (íleo).
- Agravamiento de una enfermedad médica preexistente, con descompensación cardíaca, pulmonar, renal o hepática.

Los síntomas que produce la *colecistitis alitiásica aguda* suelen verse oscurecidos por otra enfermedad médica o quirúrgica grave, que establece la base para el desarrollo de la colecistitis. El diagnóstico se apoya, por lo tanto, en un alto índice de sospecha. La *colecistitis crónica* carece de las manifestaciones llamativas de las formas agudas y suele caracterizarse por crisis recurrentes de dolor continuo en el epigastrio o el hipocondrio derecho. Son acompañamientos frecuentes las náuseas, los vómitos y la intolerancia a los alimentos grasos. La colecistitis crónica es un diagnóstico anatomopatológico que se basa en el examen de la vesícula biliar resecada. Más allá de los signos y síntomas mencionados anteriormente, su principal importancia puede apoyarse en la asociación de los cálculos biliares y la inflamación crónica al carcinoma de la vesícula biliar (se expone a continuación).

CARCINOMA DE LA VESÍCULA BILIAR

El carcinoma de la vesícula biliar es la neoplasia maligna más frecuente de la vía biliar extrahepática. Es ligeramente más frecuente en mujeres y ocurre con mayor frecuencia en la séptima década de la vida. La incidencia en EE. UU. es de 1 cada 50.000. Solo en pocas ocasiones se descubre en un estadio resecable, y la media de supervivencia a los 5 años no ha cambiado más de un 5-12% en los últimos años. El factor de riesgo más importante asociado al carcinoma de la vesícula biliar son los cálculos biliares (colelitiasis), que están presentes en el 95% de los casos. Es probable que las vesículas biliares que contienen cálculos o microorganismos infecciosos sufran cáncer debido a la inflamación crónica, un conocido facilitador de las neoplasias malignas en varios órganos (v. capítulo 6). También se sospecha la participación de los derivados cancerígenos de los ácidos biliares. También es un factor de riesgo la colangitis esclerosante primaria.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas de la vesícula biliar muestran dos patrones de crecimiento: **infiltrante** y **exofítico.** El patrón infiltrante es más frecuente y suele aparecer en forma de área mal definida de engrosamiento e induración difusa de la pared. El patrón exofítico crece hacia el interior de la luz como una masa irregular en forma de coliflor, pero al mismo tiempo invade la pared subyacente (fig. 16.42). La mayoría de los carcinomas de la vesícula biliar son adenocarcinomas. Alrededor del 5% son carcinomas epidermoides o tienen una diferenciación adenoescamosa.

Características clínicas

El diagnóstico preoperatorio del carcinoma de la vesícula biliar es la excepción en lugar de la regla, y ocurre en menos del 20% de los pacientes. Los síntomas de presentación son lentos y habitualmente indistinguibles de los asociados a la colelitiasis: dolor abdominal, ictericia, anorexia, náuseas y vómitos. No hay ningún tratamiento satisfactorio del cáncer de la vesícula biliar debido a su estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Solo el 10% se diagnostican en un estadio lo suficientemente temprano para intentar una intervención quirúrgica curativa.

RESUMEN

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

- Las enfermedades de la vesícula biliar comprenden la colelitiasis, la colecistitis aguda y crónica y el cáncer de la vesícula biliar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

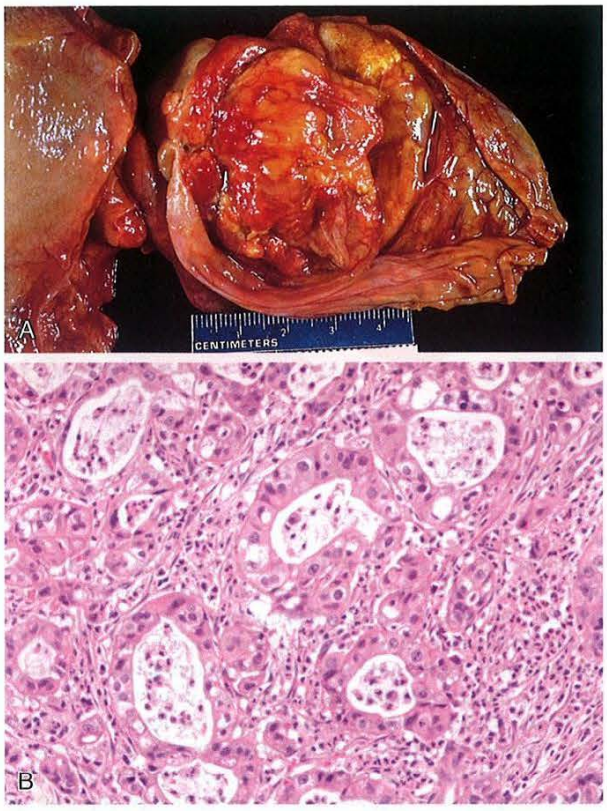


Figura 16.42 Adenocarcinoma de vesícula biliar. (A) La vesícula biliar abierta contiene un gran tumor exofítico que llena prácticamente la luz. (B) Microscópicamente, el tumor tiene el mismo aspecto que un colangiocarcinoma intrahepático.

- Es frecuente la formación de cálculos en la vesícula biliar en los países occidentales. La gran mayoría de los cálculos biliares son cálculos de colesterol. Los cálculos pigmentados que contienen bilirrubina y calcio son más frecuentes en los países asiáticos, debido a la mayor incidencia de trastornos hemolíticos crónicos y de infestaciones por duelas hepáticas en esas zonas.
- Los factores de riesgo del desarrollo de cálculos de colesterol son la edad avanzada, el sexo femenino, el consumo de estrógenos, la obesidad y la herencia.
- La colecistitis casi siempre se produce asociada a la colelitiasis, aunque en alrededor del 10% de los casos aparece sin cálculos biliares.
- La colecistitis litiásica aguda es la razón más frecuente de colecistectomía urgente.
- El cáncer de vesícula biliar se asocia casi siempre a los cálculos biliares. Debido al estadio avanzado en el momento del diagnóstico, tiene un pronóstico muy malo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Mecanismos de lesión y reparación hepáticas

Gouw ASW, Clouston AD, Theise ND: Ductular reactions in human livers: diversity at the interface, *Hepatology* 54:2011, 1853. *[Una revisión de las reacciones tubulares, la respuesta de las células troncales de los hígados humanos en todas las hepatopatías, que están relacionadas con los mecanismos de regeneración, fibrogenia y neoplasia.]*

Kocabayoglu P, Friedman SL: Cellular basis of hepatic fi brosis and its role in infl ammation and cancer, *Front Biosci (Schol Ed)* 5:217, 2013. *[Entremezcla lo que se conoce sobre las células estrelladas hepáticas y otras células miofibroblásticas del hígado con los procesos inflamatorios, fibrosantes y neoplásicos.]*

Insuficiencia hepática aguda, crónica y aguda sobre crónica

Bernal W, Wendon J: Acute liver failure, *New Engl J Med* 369:2525, 2013. *[Una excelente revisión clínica.]*

Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, et al: Assessing portal hypertension in liver diseases, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 7:141, 2013. *[Desarrollo de las definiciones y métodos para la evaluación de la hipertensión portal.]*

Khungar V, Poordad F: Hepatic encephalopathy, *Clin Liver Dis* 16:301, 2012. *[Una buena visión general de una de las peores secuelas de todas las formas de insuficiencia hepática.]*

Quaglia A, Alves VA, Balabaud C, et al: Role of aetiology in the progression, regression, and parenchymal remodelling of liver disease: implications for liver biopsy interpretation, *Histopathology* 68:953, 2016. *[Una revisión general que compara y contrasta las variantes clínicas y anatomopatológicas de los estadios avanzados de diferentes enfermedades hepáticas agudas y crónicas.]*

Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al: Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update, *J Clin Transl Hepatol* 4:131, 2016.

Hepatitis vírica

Chung RT, Baumert TF: Curing chronic hepatitis C—the arc of medical triumph, *New Engl J Med* 370:1576, 2014. *[Una excelente perspectiva sobre por qué y cómo puede curarse la hepatitis C.]*

Trepo C, Chan HLY, Lok A: Hepatitis B infection, *Lancet* 384:2053, 2014. *[Una mirada completa a la naturaleza en continua evolución de la hepatitis B y de nuestros intentos de prevenirla y tratarla.]*

Ward JW, Lok AS, Thomas DL: Report on a single-topic conference on "Chronic viral hepatitis—strategies to improve effectiveness of screening and treatment,", *Hepatology* 55:307, 2012. *[Una perspectiva general de todos los aspectos de la hepatitis vírica crónica y de las relaciones de su patología con el curso y tratamiento de la enfermedad.]*

Hepatopatías autoinmunitarias

Carey EJ, Ali AH, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis, *Lancet* 386:1565, 2015. *[Una hepatopatía clásica cuyos orígenes siguen siendo oscuros, los más tardíos en lo que se refiere a su conocimiento e hipótesis.]*

Lazaridis KN, LaRusso NF: Primary sclerosing cholangitis, *N Eng J Med* 375:1161, 2016. *[Una revisión completa de todos los aspectos de esta enfermedad.]*

Manns MP, Lohse AW, Vergani D: Autoimmune hepatitis —update 2015, *J Hepatol* 62:S100, 2015. *[Una revisión de la patogenia, el diagnóstico y los enfoques terapéuticos.]*

Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas

Crawford JM: Histologic fi ndings in alcoholic liver disease, *Clin Liver Dis* 16:699, 2012. *[Una mirada amplia de los cambios morfológicos en la hepatopatía alcohólica y los mecanismos subyacentes que los producen.]*

Kleiner DE: The pathology of drug-induced liver injury, *Semin Liver Dis* 29:364, 2009.

Louvet A, Mathurin P: Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12:231, 2015. *[Una exposición de las vías de progresión de la enfermedad y de las posibles intervenciones.]*

Hepatopatías metabólicas

Hardy T, Oakley F, Anstee QM, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and disease spectrum, *Annu Rev Pathol* 11:451, 2016. *[Una exposición completa de la patogenia de la HGNA.]*

Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment, *Gastroenterology* 139:393, 2010. *[Una revisión exhaustiva.]*

Rosencrantz R, Schilsky M: Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment, *Semin Liver Dis* 31:245, 2011. *[Una revisión todavía actual de las características básicas y translacionales de la enfermedad.]*

booksmedicos.org

Síndromes colestásicos

Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al: Changing nomenclature for CBP: From "cirrhosis" to "cholangitis", *Hepatology* 62:1620, 2015. *[Un cambio en la nomenclatura realizado por expertos en hepatopatías en respuesta a las necesidades de los pacientes y sus defensores.]*

Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME: Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches, *Gastroenterology* 139:1481, 2010. *[Una visión general exhaustiva de las características más frecuentes de las hepatopatías.]*

Paumgartner G: Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist, *Hepatology* 51:1095, 2010. *[Cómo el trabajo de laboratorio llega a repercutir en la medicina clínica, a veces lentamente a lo largo de décadas.]*

Tumores hepáticos benignos y malignos

Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C: Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers, *Semin Liver Dis* 31:91, 2011. *[Del equipo en gran medida responsable de las nuevas subclasificaciones moleculares de los adenomas hepatocelulares.]*

Bosman F, Carneiro F, Hruban R, editors: *WHO Classifi cation of Tumours of the Digestive System*, ed 4, Geneva,Switzerland, 2010, WHO Press. *[La biblia actual de los tumores del hígado y del árbol biliar y del resto del tubo digestivo.]*

Forner A, Llovet JM, Bruix J: Carcinoma hepatocelular, *Lancet* 379:1245, 2012. *[Perspectivas clínicas, radiológicas, anatomopatológicas y oncológicas, todas ellas entrelazadas.]*

Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma, *Lancet* 383:2168, 2014. *[Actualización de la patogenia y las características clínicas.]*

Shibata T, Aburatani H: Exploration of liver cancer genomes, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11:340, 2014. *[Una revisión de la patogenia del carcinoma hepatocelular visto a través del prisma del análisis de los genomas del cáncer.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 17

Páncreas

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Anomalías congénitas 680
Agenesia 680
Páncreas dividido 680
Páncreas anular 680
Páncreas ectópico 680
Quistes congénitos 680

Pancreatitis 680
Pancreatitis aguda 680
Pancreatitis crónica 683
Neoplasias pancreáticas 685
Neoplasias quísticas 685
Carcinoma pancreático 686

El páncreas es un órgano retroperitoneal orientado de forma transversal que se extiende desde el «asa en C» del duodeno hasta el hilio del bazo. Aunque el páncreas no posee unas subdivisiones anatómicas bien definidas, los vasos adyacentes y los ligamentos pueden delinear el órgano en la cabeza, el cuerpo y la cola.

El páncreas se corresponde en realidad a dos órganos fusionados en uno. Los islotes de Langerhans dispersos por el páncreas realizan funciones endocrinas fundamentales y la porción exocrina, que representa la mayor parte del volumen de este órgano, es una fuente principal de enzimas clave para la digestión. Las enfermedades que afectan al páncreas pueden ser origen de una notable morbimortalidad. Por desgracia, la localización retroperitoneal del páncreas y la vaguedad habitual de los síntomas y signos asociados a su lesión o a la disfunción de la porción exocrina causan que muchas enfermedades pancreáticas puedan evolucionar sin diagnóstico durante períodos prolongados de tiempo; por eso, para reconocer los trastornos pancreáticos es preciso un alto grado de sospecha.

El páncreas recibe su nombre del término griego *pankreas*, que significa «carnoso». Sin embargo, es un órgano lobulado complejo. La porción endocrina constituye solo el 1-2% del páncreas y está compuesta por aproximadamente un millón de grupos celulares, los islotes de Langerhans; estas células secretan insulina, glucagón y somatostatina. Los trastornos más significativos del *páncreas endocrino* son la diabetes mellitus y las neoplasias, que se describen detalladamente en el capítulo 20, por lo que no se abordarán aquí.

El *páncreas exocrino* está constituido por las *células acinares* y los conductillos y conductos que transportan sus secreciones hacia el duodeno. Las células acinares son responsables de la síntesis de enzimas digestivas, que, en su mayor parte, son sintetizadas como proenzimas inactivas, que se almacenan dentro de *gránulos de cimógeno*. Cuando se estimula la secreción de las células acinares, los gránulos se fusionan con la membrana plasmática apical y liberan su contenido hacia la luz acinar central. Estas secreciones son transportadas hacia el duodeno mediante una serie de conductos anastomosados.

Las células epiteliales que revisten los conductos también participan activamente en la secreción pancreática: las células cúbicas que revisten los conductillos de menor tamaño secretan un líquido rico en bicarbonato, mientras que las células cilíndricas que revisten los conductos de mayor tamaño producen mucina. Las células epiteliales de los conductos expresan el *regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*; la expresión aberrante de esta proteína de membrana afecta al contenido bioquímico y la viscosidad de las secreciones pancreáticas. El CFTR desempeña una función fundamental en la fisiopatología de la enfermedad pancreática en personas con fibrosis quística (v. capítulo 7).

Como veremos más adelante, la autodigestión del páncreas (p. ej., en la pancreatitis) puede ser un acontecimiento extremadamente grave. Por tanto, una serie de mecanismos de «salvaguarda» han evolucionado para minimizar el riesgo de que esto ocurra:

- La mayoría de las enzimas pancreáticas son sintetizadas como proenzimas inactivas y están secuestradas en gránulos cimógenos unidos a membrana, como se indicó anteriormente.
- La activación de las proenzimas requiere la conversión del tripsinógeno en tripsina por la enteropeptidasa duodenal (también denominada *enterocinasa*).
- Los inhibidores de la tripsina (p. ej., SPINK1, también conocido como *inhibidor de la tripsina secretora pancreática*) también son secretados por las células ductales y acinares.
- La tripsina se degrada e inactiva a sí misma en un mecanismo de retroalimentación negativo que, en condiciones normales, limita las concentraciones locales de tripsina activada.
- Las células acinares son notablemente resistentes a la acción de las enzimas activadas como la tripsina, la quimotripsina y la fosfolipasa A_2.

Deseamos agradecer de forma especial las aportaciones de los autores que participaron en este capítulo en las ediciones previas de esta obra.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Entre las enfermedades del páncreas exocrino se encuentran la fibrosis quística, las anomalías congénitas, la pancreatitis aguda y crónica, y las neoplasias. La fibrosis quística se describe detalladamente en el capítulo 7; los otros procesos patológicos se abordan en este capítulo.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

El desarrollo pancreático es un proceso complejo que implica la fusión de los primordios dorsal y ventral; en este proceso, desviaciones sutiles a menudo dan lugar a variaciones congénitas de la anatomía pancreática. Mientras que la mayoría de ellas no producen enfermedad clínica, las variantes (especialmente en la anatomía ductal) pueden representar auténticos retos para el endoscopista y el cirujano. Por ejemplo, el fallo del reconocimiento de la anatomía idiosincrática podría provocar la escisión inadvertida de un conducto pancreático durante la cirugía y, por tanto, producir una pancreatitis.

Agenesia

En muy pocas ocasiones, el páncreas puede faltar por completo, un cuadro que se asocia, en general (aunque no siempre), a otras malformaciones graves incompatibles con la vida. La *homeocaja duodenal y pancreática 1 (PDX1)* es un factor de transcripción del homeodominio clave para el desarrollo pancreático normal, y las mutaciones en la línea germinal de este gen se han asociado a una agenesia pancreática.

Páncreas dividido

El páncreas dividido es la malformación congénita más frecuente del páncreas, con una incidencia del 3-10%. En la mayor parte de los individuos, el conducto pancreático principal (conducto de Wirsung) se une al conducto colédoco proximal a la papila de Vater, mientras que el conducto pancreático accesorio (conducto de Santorini) drena en el duodeno a través de una papila menor distinta. El páncreas dividido es consecuencia de una falta de fusión de los sistemas de conductos fetales de los primordios pancreáticos ventral y dorsal. En consecuencia, el volumen principal del páncreas (que se corresponde con el primordio pancreático dorsal) drena en el duodeno a través de la papila menor de pequeño calibre. El conducto de Wirsung en los pacientes con páncreas dividido drena solo una pequeña parte de la cabeza del páncreas a través de la papila de Vater. Más del 95% de los individuos son asintomáticos. El otro 5% sufren una pancreatitis aguda o crónica, posiblemente por el drenaje inadecuado de las secreciones pancreáticas a través de la papila menor.

Páncreas anular

El *páncreas anular* es una variante relativamente infrecuente de la fusión pancreática; el resultado es un anillo de tejido pancreático que rodea completamente el duodeno. Puede presentarse con signos y síntomas de obstrucción duodenal, como distensión gástrica y vómitos.

Páncreas ectópico

El tejido pancreático situado de forma aberrante o *ectópico* ocurre en cerca del 2% de la población; las localizaciones de preferencia son el estómago y el duodeno, seguidos del yeyuno, del divertículo de Meckel y del íleon. Típicamente, estos restos embriológicos son pequeños (de milímetros a centímetros de diámetro) y se encuentran en la submucosa; están constituidos por ácinos pancreáticos normales con islotes ocasionales. Aunque habitualmente es incidental y asintomático, el páncreas ectópico puede inflamarse y producir dolor o –rara vez– sangrado mucoso. Aproximadamente el 2% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (v. capítulo 20) surgen de tejido pancreático ectópico.

Quistes congénitos

Los *quistes congénitos* posiblemente se deban a alteraciones en el desarrollo de los conductos pancreáticos. En la *enfermedad poliquística* pueden aparecer quistes en los riñones, en el páncreas y en el hígado (v. capítulo 14). Los quistes congénitos suelen ser uniloculares y, en cuanto a su tamaño, pueden ser desde microscópicos a tener un diámetro de 5 cm. Están revestidos por un epitelio cúbico o aplanado uniforme y rodeados por una cápsula fibrosa delgada. Estos quistes benignos contienen un líquido *seroso* claro –que es un punto esencial para distinguirlos de las neoplasias quísticas pancreáticas, que con frecuencia son *mucinosas* (v. más adelante)–.

PANCREATITIS

Los trastornos inflamatorios del páncreas pueden ser agudos o crónicos. En la *pancreatitis aguda* la función se normaliza si se elimina la causa de inflamación. Por el contrario, la *pancreatitis crónica* provoca una destrucción irreversible del páncreas exocrino.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es un grupo de lesiones reversibles caracterizado por inflamación; la gravedad puede variar desde un edema focal y necrosis grasa hasta una necrosis difusa con hemorragia grave. Es un trastorno relativamente frecuente, con una incidencia anual en los países industrializados de 10 a 20 casos por cada 100.000 habitantes.

Etiología

La causa más importante de pancreatitis aguda en EE. UU. es la impactación de cálculos en el conducto colédoco, que dificulta el flujo de las enzimas pancreáticas hacia la ampolla de Vater («pancreatitis calculosa»); la segunda causa en importancia es el abuso de alcohol. *En general, los cálculos y el alcoholismo producen más del 80% de los casos de pancreatitis aguda* y el resto se deben a múltiples factores (tabla 17.1). Entre ellos destacan:

- *Obstrucción no asociada a cálculos* de los conductos pancreáticos (p. ej., secundaria a carcinoma pancreático u otras neoplasias periampulares, páncreas dividido, «barro» biliar o parásitos, sobre todo *Ascaris lumbricoides* y *Clonorchis sinensis*).
- *Fármacos,* como anticonvulsivantes, quimioterapia oncológica, diuréticos de tipo tiacida, estrógenos y más de 85 sustancias de uso en clínica.
- *Infecciones* por el virus de la parotiditis o el virus de Coxsackie, que pueden infectar de forma directa las células exocrinas pancreáticas.
- *Trastornos metabólicos,* incluidos la hipertrigliceridemia, el hiperparatiroidismo y otros estados de hipercalcemia.

booksmedicos.org

Tabla 17.1 Factores etiológicos de la pancreatitis aguda

Metabólicos
Alcoholismo*
Hiperlipoproteinemia
Hipercalcemia
Fármacos (p. ej., azatioprina)
Genéticos
Mutaciones en los genes del tripsinógeno catiónico *(PRSS1)* y del inhibidor de la tripsina *(SPINK1)*
Mecánicos
Cálculos biliares*
Traumatismos
Lesión yatrógena
Lesión intraoperatoria
Procedimientos endoscópicos con inyección de contraste
Vasculares
Shock
Ateroembolia
Panarteritis nudosa
Infecciosos
Parotiditis
Virus de Coxsackie

*Las causas más frecuentes en EE. UU.

- *Isquemia* debida a trombosis vascular, embolia, vasculitis o shock.
- *Traumatismo*, ya sea por contusión o yatrógeno, durante la cirugía o la endoscopia.
- *Mutaciones en la línea germinal* en los genes que codifican las enzimas pancreáticas o sus inhibidores. Por ejemplo, la *pancreatitis hereditaria* es un trastorno autosómico dominante poco frecuente con una penetrancia del 80% caracterizado por ataques repetidos de pancreatitis grave, que suelen aparecer en la infancia. Se debe a mutaciones del gen *PRSS1*, que codifica el tripsinógeno, la proenzima de la tripsina pancreática. Las mutaciones patógenas alteran el sitio en el cual la tripsina se degrada e inactiva a sí misma, eliminando así un importante mecanismo de retroalimentación negativa. Este defecto determina la hiperactivación no solo de la tripsina sino también de otras muchas enzimas digestivas que necesitan que aquella se degrade para activarse. Como consecuencia de esta actividad proteasa incontrolada, el páncreas muestra tendencia a la autodigestión y a la lesión. Las mutaciones con pérdida de función de los genes que codifican los inhibidores de la proteasa, como *SPINK1*, se asocian con menos frecuencia a la pancreatitis hereditaria.

De forma notable, en el 10-20% de los pacientes con pancreatitis aguda no se identifica una causa *(pancreatitis idiopática)*, aunque parece existir una evidencia cada vez mayor que sugiere que muchos tienen una base genética subyacente. Por ejemplo, en un subgrupo de pacientes con la denominada *pancreatitis idiopática* hay mutaciones en la línea germinal en el gen *CFTR* cuyos síntomas se limitan principalmente al páncreas (v. capítulo 7).

Patogenia

La pancreatitis aguda parece causada por la autodigestión del páncreas por una activación inadecuada de las enzimas pancreáticas. Como se ha comentado anteriormente, cuando se activa la tripsina, es capaz de convertir otras formas de zimógeno de las enzimas pancreáticas en sus formas activas. La activación prematura de la tripsina dentro del parénquima pancreático puede activar estas proenzimas (p. ej., fosfolipasas y elastasa), con la consiguiente lesión e inflamación tisular. La tripsina también convierte la precalicreína en su forma activada, con lo que activa el sistema cinina y, mediante la activación del factor XII (factor de Hageman), también pone en marcha los sistemas de la coagulación y el complemento (v. capítulo 4). Tres posibles vías pueden incitar la activación enzimática inicial que puede conducir a la pancreatitis aguda (fig. 17.1):

- *Obstrucción del conducto pancreático.* El impacto de un cálculo o barro biliar, o la compresión extrínseca del sistema ductal por una masa bloquea el flujo ductal, aumenta la presión intraductal y permite la acumulación de un líquido intersticial rico en enzimas. Puesto que la lipasa se secreta en su forma activa, esta puede producir una necrosis grasa local. Los tejidos lesionados, los miofibroblastos periacinares y los leucocitos liberan, entonces, citocinas proinflamatorias que favorecen la inflamación local y el edema intersticial mediante una extravasación microvascular. El edema comprime aún más el flujo sanguíneo local, con lo que produce insuficiencia vascular y lesión isquémica en las células acinares.
- *Lesión primaria de la célula acinar.* Este mecanismo patógeno entra en juego en la pancreatitis aguda causada por isquemia, infecciones vírica (p. ej., parotiditis), fármacos y traumatismo directo del páncreas.
- *Transporte intracelular defectuoso de proenzimas dentro de las células acinares.* En las células acinares normales, las enzimas digestivas destinadas a los gránulos cimógenos (y, finalmente, a la liberación extracelular) y las enzimas hidrolíticas destinadas a los lisosomas son transportadas por vías distintas después de su síntesis en el retículo endoplásmico. Sin embargo, al menos en algunos modelos animales de lesión metabólica, las proenzimas pancreáticas y las hidrolasas lisosómicas están juntas. Esto produce una activación proenzimática, la rotura lisosómica (acción de fosfolipasas) y la liberación local de enzimas activadas. No está claro hasta qué punto esto desempeña una función en el mecanismo de la pancreatitis aguda en el ser humano.

El consumo de alcohol puede producir pancreatitis por distintos mecanismos. El alcohol incrementa de forma temporal la secreción exocrina pancreática y la contracción del esfínter de Oddi (el músculo que regula el flujo de jugo pancreático a través de la papila de Vater). Asimismo, el alcohol ejerce un efecto tóxico directo sobre las células acinares, incluida la inducción del estrés oxidativo en las células acinares, con la consiguiente lesión de la membrana (v. más adelante). Por último, la ingesta crónica de alcohol causa la secreción de un líquido pancreático rico en proteínas, lo que induce el depósito de tapones de proteínas densos y la obstrucción de los conductos pancreáticos de pequeño calibre.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones básicas en la pancreatitis aguda son: **1) extravasación microvascular que produce edema; 2) necrosis grasa por las lipasas; 3) una reacción inflamatoria aguda; 4) destrucción proteolítica del parénquima pancreático, y 5) destrucción de los vasos sanguíneos con hemorragia.**

En las formas leves, se encuentran edema intersticial y áreas focales de necrosis grasa en el páncreas y la grasa peripancreáti-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

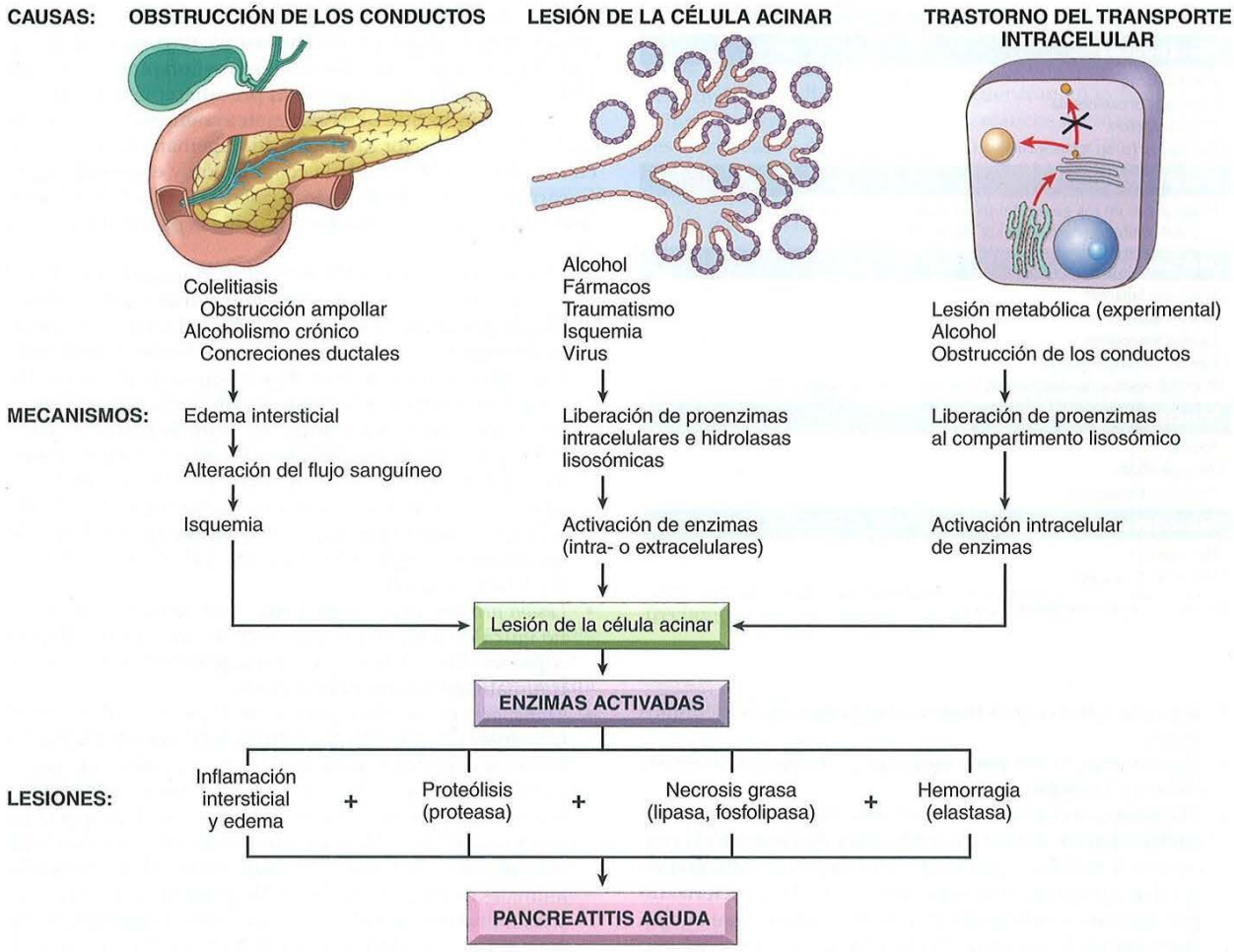


Figura 17.1 Patogenia propuesta de la pancreatitis aguda.

ca (fig. 17.2A). La necrosis grasa se produce por la destrucción enzimática de los adipocitos; los ácidos grasos liberados se conjugan con el calcio para formar sales insolubles que precipitan *in situ*.

En las formas más graves, como en la **pancreatitis necrosante aguda,** la lesión también afecta a las células acinares y ductales, así como a los islotes de Langerhans y los vasos sanguíneos. Macroscópicamente, el páncreas muestra una hemorragia de color rojo-negro entremezclada con focos de **necrosis grasa** de color amarillo-blanco (fig. 17.2B). La necrosis grasa también puede ocurrir en la grasa extrapancreática, incluidos el epiplón y el mesenterio intestinal, e incluso fuera de la cavidad abdominal (p. ej., en la grasa subcutánea). En la mayoría de los casos, el peritoneo contiene un líquido seroso ligeramente turbio y marrón, con glóbulos de grasa (derivados del tejido adiposo digerido enzimáticamente). En la forma más grave, la **pancreatitis hemorrágica,** la necrosis parenquimatosa extensa se acompaña de hemorragia difusa dentro de la sustancia de la glándula.

Características clínicas

El dolor abdominal es la manifestación principal de la pancreatitis aguda. Su intensidad varía desde leve y molesto, hasta intenso e incapacitante. La pancreatitis aguda se diagnostica principalmente por la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de amilasa y lipasa, y por la exclusión de otras causas de dolor abdominal. En el 80% de los casos la pancreatitis aguda es leve y autolimitada, mientras que el 20% restante de los pacientes sufren una enfermedad grave.

La pancreatitis aguda florida es considerada una emergencia médica de primera magnitud. Los pacientes afectados suelen presentar de forma abrupta un «abdomen agudo» muy grave, con dolor, defensa y el dato de mal pronóstico de ausencia de tonos intestinales. Es típico que el dolor sea constante, intenso y se refiera a la parte superior de la espalda; se debe distinguir del dolor de otros orígenes, como la úlcera péptica perforada, el cólico biliar, la colecistitis aguda con rotura y la oclusión de los vasos mesentéricos con infarto intestinal.

booksmedicos.org

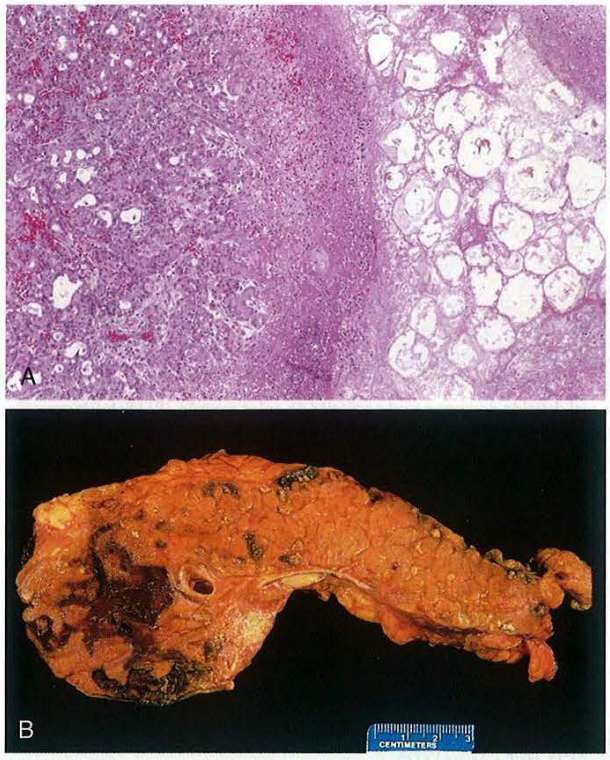


Figura 17.2 Pancreatitis aguda. (A) El campo microscópico muestra una región de necrosis grasa *(derecha)* y necrosis parenquimatosa pancreática focal *(centro)*. (B) Se ha seccionado el páncreas longitudinalmente para mostrar las áreas oscuras de hemorragia en el tejido pancreático y un área focal de necrosis grasa pálida en la grasa peripancreática *(arriba a la izquierda)*.

Las manifestaciones de una pancreatitis aguda grave se pueden atribuir a la liberación sistémica de enzimas digestivas y a la activación explosiva de la respuesta inflamatoria. La valoración clínica inicial puede mostrar leucocitosis, coagulación intravascular diseminada (v. capítulo 12), síndrome de dificultad respiratoria aguda (por lesión alveolar difusa) (v. capítulo 13) y necrosis grasa difusa. Puede producirse de forma rápida un colapso vascular periférico (shock) como consecuencia del aumento de la permeabilidad microvascular, con la consiguiente hipovolemia, que se complica con una endotoxemia (secundaria a la rotura de las barreras entre la flora digestiva y el torrente circulatorio) y la insuficiencia renal secundaria a una necrosis tubular aguda (v. capítulo 14).

Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran concentraciones extremadamente elevadas de la amilasa sérica durante las primeras 24 h, seguidas (en las 72-96 h siguientes) de aumentos de las de la lipasa sérica. La hipocalcemia puede producirse por la precipitación del calcio en las áreas de necrosis grasa; si es persistente, es un signo de mal pronóstico. El páncreas engrosado e inflamado puede visualizarse mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

El eje del tratamiento de la pancreatitis aguda es la terapia de soporte (p. ej., mantenimiento de la presión sanguínea y alivio del dolor), y el «reposo» del páncreas mediante restricción absoluta de alimentos y líquidos por vía oral. En el 40-60% de los casos de pancreatitis aguda necrosante, los residuos necróticos habitualmente resultan infectados por gérmenes gramnegativos procedentes del tubo digestivo, lo que complica aún más la evolución clínica. Aunque la mayoría de los individuos con pancreatitis aguda se recuperan finalmente, cerca del 5% fallecen por shock durante la primera semana de enfermedad; el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la insuficiencia renal aguda son complicaciones ominosas. En los pacientes que sobreviven, entre las secuelas se encuentran *«abscesos» pancreáticos* estériles o infectados o *seudoquistes pancreáticos*.

Seudoquistes pancreáticos

Una secuela frecuente de la pancreatitis aguda (sobre todo de la alcohólica) es el *seudoquiste pancreático*. Las áreas de licuefacción de tejido pancreático necrótico están rodeadas por un tejido fibroso y crean un espacio quístico que carece de revestimiento epitelial (de ahí el uso del prefijo *seudo-*). El contenido del quiste es rico en enzimas pancreáticas, y la valoración de laboratorio del aspirado del quiste permite establecer el diagnóstico. Los seudoquistes representan aproximadamente el 75% de todos los quistes pancreáticos. Aunque muchas de estas lesiones se resuelven de forma espontánea, son posibles las infecciones secundarias, y los seudoquistes de mayor tamaño pueden comprimir estructuras adyacentes o incluso perforarse hacia ellas.

MORFOLOGÍA

Por lo general, los seudoquistes son solitarios; habitualmente están adheridos a la superficie de la glándula y afectan a tejidos peripancreáticos, como el saco epiploico inferior o el retroperitoneo entre el estómago y el colon transverso o el hígado (fig. 17.3A). Su diámetro puede variar de 2 a 30 cm. Puesto que los seudoquistes se originan mediante la formación de tabiques de áreas de necrosis grasa hemorrágica, típicamente están compuestos por residuos necróticos encapsulados por paredes de tejido de granulación y fibroblastos con ausencia de revestimiento epitelial (fig. 17.3B). Si se infectan, se formará un absceso pancreático.

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica se caracteriza por una inflamación prolongada que causa una destrucción irreversible del páncreas exocrino, que se acaba siguiendo de la pérdida de los islotes de Langerhans. Es importante recordar que los brotes repetidos de pancreatitis aguda pueden evolucionar con el tiempo a una pancreatitis crónica, independientemente de su etiología. La prevalencia de la pancreatitis crónica es difícil de determinar, pero probablemente varíe entre el 0,04 y el 5% de la población de EE. UU.

Etiología

Con diferencia, **la causa más frecuente de pancreatitis crónica es el consumo prolongado de alcohol.** Los hombres de mediana edad constituyen el grupo más numeroso. Entre otras causas menos frecuentes de pancreatitis crónica se encuentran las siguientes:

- *Obstrucción del conducto.* La obstrucción prolongada del conducto pancreático, por ejemplo, por seudoquistes, cálculos, neoplasias o páncreas dividido).
- *Pancreatitis tropical,* un trastorno heterogéneo mal caracterizado que aparece en África y Asia; un subgrupo de casos tienen una base hereditaria.
- *Pancreatitis hereditaria* debida a mutaciones del gen del tripsinógeno pancreático *(PRRS1)* o el gen *SPINK1* que codifica un inhibidor de la tripsina (v. tabla 17.1).
- *Pancreatitis crónica asociada a mutaciones de CFTR.* La fisiopatología de la pancreatitis crónica en la fibrosis quística se comenta en detalle en el capítulo 7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

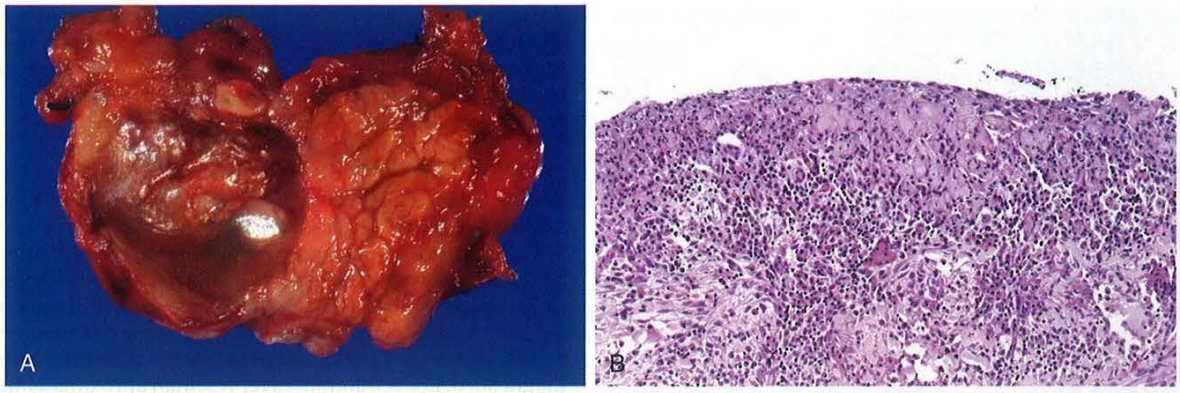


Figura 17.3 Seudoquiste pancreático. (A) Corte transversal que muestra un quiste mal definido con una pared necrótica de color marrón. (B) Histológicamente, el quiste carece de un epitelio de revestimiento y, en su lugar, está revestido por fibrina y tejido de granulación, con cambios típicos de la inflamación crónica.

- La *pancreatitis autoinmunitaria* es una variante de patogenia distinta de pancreatitis crónica asociada a la presencia de células plasmáticas secretoras de IgG4 en el páncreas. La pancreatitis autoinmunitaria es una manifestación de la enfermedad relacionada con IgG (v. capítulo 5), que puede afectar a muchos tejidos. Es importante reconocerla porque responde al tratamiento esteroideo.

Hasta el 40% de los pacientes con pancreatitis crónica no presentan factores predisponentes reconocibles. Sin embargo, e igual que sucede en el caso de la pancreatitis aguda, cada vez más casos de los considerados «idiopáticos» se asocian a mutaciones hereditarias en genes, como *CFTR*, que son importantes para que la función exocrina pancreática sea normal. Estudios recientes han identificado también polimorfismos de los genes que codifican las enzimas pancreáticas exocrinas, como la carboxipeptidasa A1 *(CPA1)* y la lipasa *(CEL)*, que pueden aumentar la susceptibilidad a la pancreatitis crónica.

Patogenia

Aunque la patogenia de la pancreatitis crónica no está bien definida, se han propuesto diversas hipótesis:

- *Obstrucción ductal por concreciones.* Muchos de los agentes productores de pancreatitis crónica (p. ej., alcohol) aumentan la concentración de proteínas en las secreciones pancreáticas, y estas pueden formar tapones ductales.
- *Tóxico-metabólicas.* Las toxinas, incluidos el alcohol y sus metabolitos, pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células acinares que conlleva la acumulación de lípidos, la pérdida de células acinares y, por último, fibrosis parenquimatosa.
- *Estrés oxidativo.* El estrés oxidativo inducido por el alcohol puede generar radicales libres en las células acinares, con la consiguiente lesión en la membrana (v. capítulo 2) y la posterior expresión de quimiocinas como la interleucina 8 (IL-8), que recluta a las células inflamatorias. El estrés oxidativo potencia también la fusión de los lisosomas y los gránulos de cimógeno, con la consiguiente necrosis de células acinares, inflamación y fibrosis.
- *Activación inadecuada de las enzimas pancreáticas* por mutaciones que afectan a los genes descritos anteriormente.

A diferencia de lo que sucede en la pancreatitis aguda, en la crónica las células inmunitarias infiltrantes, como los macrófagos, secretan diversas citocina profibrógenas, como el factor de crecimiento transformador β (TGF-β), el factor de crecimiento del tejido conjuntivo y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estas citocinas inducen la activación y la proliferación de los miofibroblastos periacinares («células estrelladas pancreáticas»), que depositan colágeno y provocan fibrosis.

MORFOLOGÍA

La pancreatitis crónica se caracteriza por **fibrosis parenquimatosa, un número y tamaño reducido de ácinos, y una dilatación variable de los conductos pancreáticos;** los islotes de Langerhans están relativamente respetados inicialmente (fig. 17.4A). La **pérdida de ácinos** es una característica constante, habitualmente con infiltrado inflamatorio crónico alrededor de los lóbulos y de los conductos. El epitelio ductal puede ser atrófico o hiperplásico, o mostrar metaplasia escamosa, y puede haber concreciones ductales (fig. 17.4B). El resto de los islotes de Langerhans quedan amalgamados en el tejido esclerótico, y pueden fusionarse y aparecer agrandados; finalmente, también desaparecen. Macroscópicamente, la glándula está dura, a veces con conductos extremadamente dilatados y concreciones calcificadas visibles.

La pancreatitis autoinmunitaria (PAI) es una forma distinta de pancreatitis crónica caracterizada por una llamativa infiltración del páncreas por linfocitos y células plasmáticas, muchas de las cuales son positivas para IgG4, y que se asocia a una fibrosis «ondulada» y venulitis **(pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica).**

Características clínicas

La pancreatitis crónica puede presentarse con episodios repetidos de ictericia, indigestión, o dolor abdominal persistente o de repetición y dolor en la espalda, o pasar completamente inadvertida hasta que se desarrollan una insuficiencia pancreática y diabetes mellitus (esta última debida a destrucción de islotes). Los ataques pueden estar precipitados por el consumo excesivo de alcohol, comidas abundantes (que aumentan las demandas de secreciones pancreáticas), opioides u otros fármacos que pueden alterar el tono muscular del esfínter de Oddi.

Para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica se debe tener un alto grado de sospecha clínica. Durante un ataque de dolor

booksmedicos.org

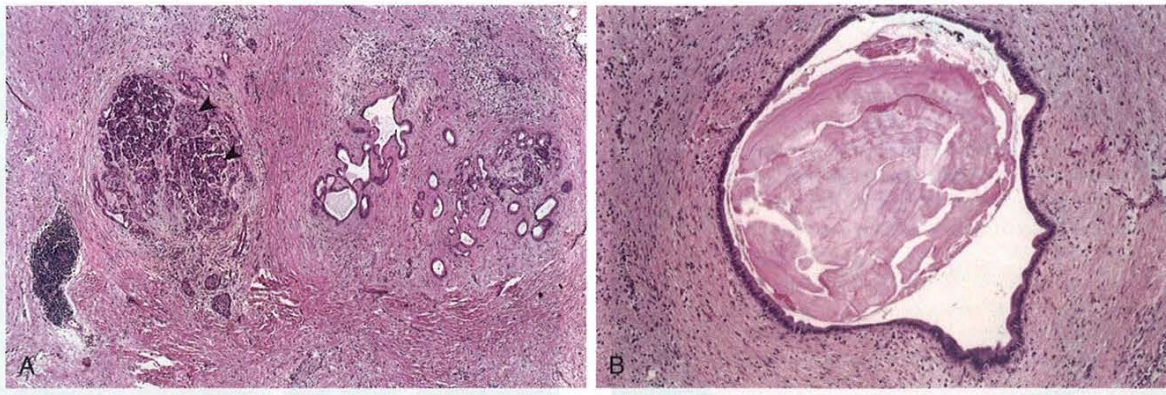


Figura 17.4 Pancreatitis crónica. (A) La fibrosis extensa y la atrofia solo han dejado islotes residuales *(izquierda)* y conductos *(derecha)*, con un salpicado de células inflamatorias crónicas y tejido acinar. (B) En una imagen de mayor aumento se distinguen los conductos dilatados con concreciones eosinófilas densas en un paciente con pancreatitis crónica alcohólica.

abdominal se pueden encontrar febrícula y modestos aumentos de las concentraciones de amilasa sérica. Sin embargo, en la enfermedad terminal, la destrucción acinar puede ser tan evolucionada que no se produzca el aumento de las enzimas. La obstrucción inducida por cálculos biliares puede presentarse como ictericia o incrementos de las concentraciones séricas de la fosfatasa alcalina. Un hallazgo muy útil es la visualización de calcificaciones en el páncreas mediante TC o ecografía. La pérdida de peso y el edema con hipoalbuminemia por la malabsorción causada por la insuficiencia exocrina pancreática también pueden ser sugestivos de la enfermedad.

Aunque la pancreatitis crónica habitualmente no constituye una amenaza para la vida de forma inmediata, el pronóstico a largo plazo en los individuos con pancreatitis crónica es malo, con una tasa de mortalidad del 50% en 20-25 años. Las secuelas más frecuentes a largo plazo de la pancreatitis crónica son la insuficiencia de las enzimas exocrinas pancreáticas, con la consiguiente malabsorción, y la deficiencia de las vitaminas liposolubles (v. capítulo 8). La insuficiencia exocrina antecede típicamente a la aparición de la disfunción endocrina y los pacientes con una pérdida grave de los islotes pueden desarrollar una diabetes mellitus (v. capítulo 20). En otros pacientes, el cuadro clínico dominante es un *dolor crónico grave*. Se desarrollan *seudoquistes pancreáticos* (comentado anteriormente) en un 10% de los pacientes aproximadamente. La complicación a largo plazo más temida de la pancreatitis crónica es el cáncer de páncreas. El riesgo de transformación maligna de la enfermedad que debuta en la edad adulta es modesto y no más de un 5% de los pacientes desarrollan cáncer a los 20 años. Por el contrario, la pancreatitis crónica que debuta en la infancia, como la pancreatitis hereditaria por mutaciones de *PRSS1*, determina un riesgo de sufrir cáncer de páncreas a lo largo de la vida de un 40-55%. No es raro que los pacientes con mutaciones de *PRSS1* sean sometidos a una pancreatectomía profiláctica.

RESUMEN

PANCREATITIS

- La *pancreatitis aguda* se caracteriza por inflamación y lesión parenquimatosa reversible con lesiones que varían desde un edema focal y necrosis grasa a necrosis parenquimatosa extensa y hemorragia; las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde un dolor abdominal leve a un colapso vascular rápidamente mortal.
- La *pancreatitis crónica* se caracteriza por lesión parenquimatosa irreversible y formación de cicatrices; entre las manifestaciones clínicas se encuentran malabsorción crónica (debida a insuficiencia exocrina pancreática) y diabetes mellitus (causada por la pérdida de islotes).
- Ambas entidades comparten mecanismos patógenos similares y, de hecho, la pancreatitis aguda de repetición puede llevar a una pancreatitis crónica. La *obstrucción ductal* y el *consumo prolongado de alcohol* son las causas más frecuentes de ambas formas. La activación inapropiada de las enzimas digestivas pancreáticas (debida a mutaciones en genes que codifican el tripsinógeno o los inhibidores de la tripsina) y la lesión acinar primaria (producida por toxinas, infecciones, isquemia o traumatismo) también causan pancreatitis.

NEOPLASIAS PANCREÁTICAS

Las neoplasias exocrinas pancreáticas pueden ser quísticas o sólidas. Algunas son benignas, mientras que otras se encuentran entre las más mortales de todas las neoplasias malignas.

Neoplasias quísticas

Las neoplasias quísticas son tumores variados, que van desde quistes benignos inocentes a cánceres infiltrantes con riesgo vital. Aproximadamente el 5-15% de todos los quistes pancreáticos son neoplásicos; estos constituyen menos del 5% de todas las neoplasias pancreáticas. Algunos de ellos son casi siempre benignos (p. ej., cistoadenoma seroso); otros, como las neoplasias quísticas mucinosas, pueden ser benignos o malignos.

Los cistoadenomas serosos representan cerca del 25% de todas las neoplasias quísticas pancreáticas. Están compuestos de células cúbicas ricas en glucógeno que rodean pequeños quistes que contienen un líquido claro de color pajizo (fig. 17.5). Típicamente, los tumores se presentan en la séptima década de la vida con síntomas inespecíficos, como dolor abdominal; el cociente mujer:hombre es de 2:1. Estos tumores son casi uniformemente benignos, y la resección quirúrgica es curativa en la inmensa mayoría de los pacientes. La mayor parte de los cistoadenomas serosos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

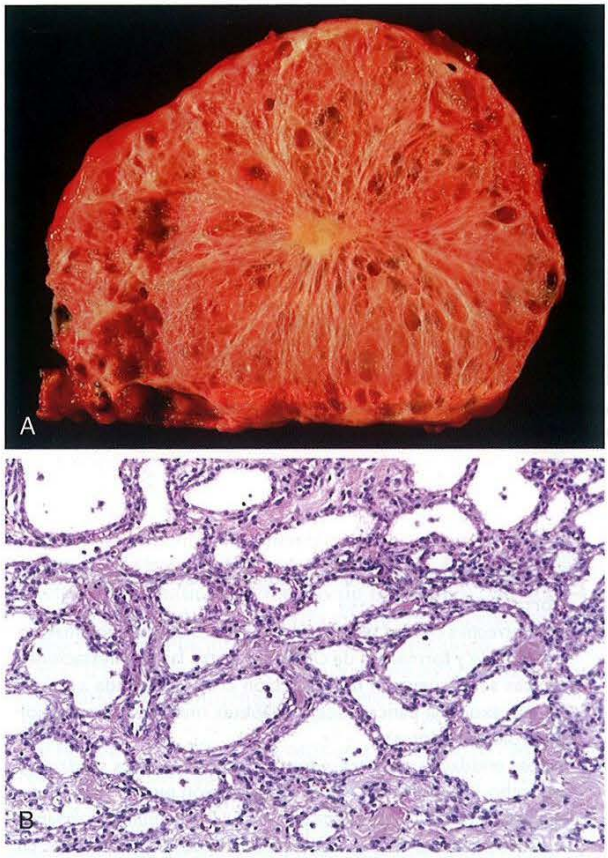


Figura 17.5 Cistoadenoma seroso. (A) Corte transversal de un cistoadenoma seroso. Solo queda respetado un borde delgado de parénquima pancreático normal. Los quistes son relativamente pequeños y contienen un líquido claro de color pajizo. (B) Los quistes están revestidos por epitelio cúbico sin atipia.

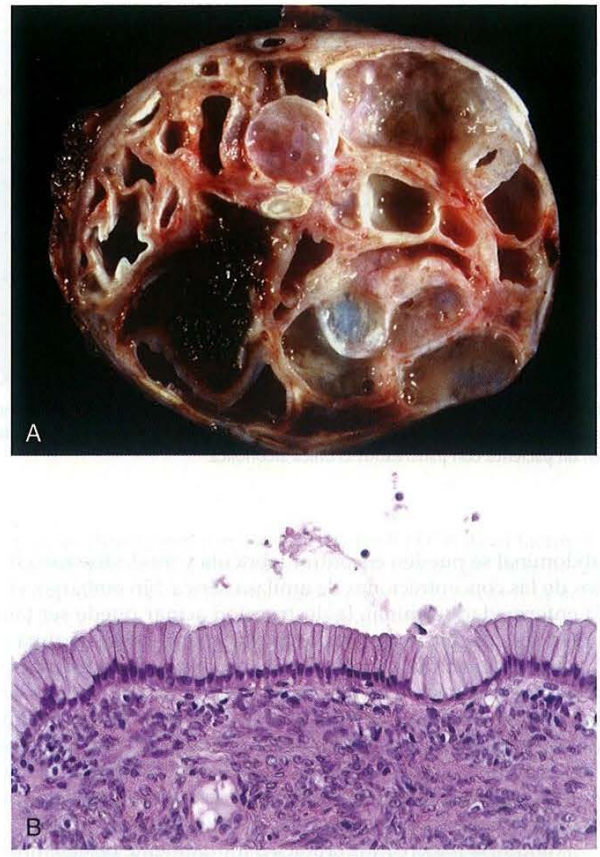


Figura 17.6 Neoplasia quística mucinosa. (A) Corte transversal de un quiste mucinoso multiloculado en la cola del páncreas. Los quistes son grandes y están ocupados por mucina densa. (B) Los quistes están revestidos por epitelio cilíndrico mucinoso, que se acompaña de un estroma densamente celular similar al «ovárico».

tienen mutaciones somáticas con pérdida de función del gen supresor de tumores de von Hippel-Lindau *(VHL)*, que como recordará es un regulador negativo del factor inducible por la hipoxia 1 α (HIF-1-α) (v. capítulo 6).

A diferencia de los tumores quísticos serosos, *casi el 95% de las neoplasias quísticas mucinosas afectan a mujeres y se suelen localizar en el cuerpo o la cola del páncreas, cursando como una masa indolora de crecimiento lento.* Los espacios quísticos se llenan de una mucina densa y tenaz, y los quistes son revestidos por un epitelio cilíndrico mucinoso con un estroma celular denso asociado, que recuerda al ovárico (fig. 17.6). En función del grado de atipia citológica y arquitectural del revestimiento epitelial, los tumores quísticos mucinosos no invasivos se pueden dividir en displasia de *bajo, moderado* o *alto grado*. Hasta un tercio de los quistes se pueden asociar a un adenocarcinoma infiltrante, otra diferencia importante en relación con los tumores serosos. La pancreatectomía distal suele conseguir la curación en los quistes mucinosos no invasivos, incluso en los que tienen una displasia grave.

Neoplasias mucinosas papilares intraductales

A diferencia de las neoplasias quísticas mucinosas, las neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI) aparecen con más frecuencia en los hombres que en las mujeres y afectan sobre todo a la cabeza del páncreas. Las NMPI se originan en los conductos pancreáticos principales o en una de las ramas principales y no presentan el estroma celular propio de las neoplasias quísticas mucinosas (fig. 17.7). Igual que sucede en las neoplasias quísticas mucinosas, el epitelio de las NMPI no invasivas presenta grados variables de displasia y un subgrupo de lesiones se asocia a adenocarcinoma infiltrante. En concreto, los carcinomas «coloides» de páncreas, que corresponden a adenocarcinomas con abundante producción de mucina extracelular, casi siempre se corresponden con la malignización de una NMPI. Hasta dos terceras partes de las NMPI presentan mutaciones oncógenas de *GNAS* en el cromosoma 20q13, que codifica la subunidad α de una proteína G estimuladora, G_s (v. capítulo 20). La activación constitutiva de esta proteína G provoca una cascada intracelular que induce la proliferación celular.

Carcinoma pancreático

El adenocarcinoma ductal infiltrante de páncreas (más comúnmente conocido como *cáncer de páncreas*) es la tercera causa de muerte por cáncer en EE. UU., después del cáncer de pulmón y el de colon. Aunque es bastante menos frecuente que los otros dos tipos de carcinoma, el pancreático está cerca de encontrarse entre los tumores más mortales que encabezan la lista de carcinomas, dado que se asocia a una de las tasas de mortalidad más elevadas. Cerca de 49.000 norteamericanos recibieron el diagnóstico de cáncer de páncreas en 2015; casi todos los pacientes fallecen en un corto período de tiempo

booksmedicos.org

después del diagnóstico; la supervivencia a los 5 años es un deprimente 8%.

Patogenia

Igual que todos los cánceres, el cáncer de páncreas surge como consecuencia de una serie de mutaciones hereditarias y adquiridas en los genes asociados al cáncer. En un patrón similar al descrito en la progresión escalonada del cáncer de colon (v. capítulo 6), se describe una acumulación progresiva de cambios genéticos en el epitelio pancreático durante su transformación desde un epitelio no neoplásico a una lesión precursora no infiltrante y a un carcinoma infiltrante (fig. 17.8). Aunque tanto las NMPI como las neoplasias quísticas mucinosas pueden evolucionar a adenocarcinoma infiltrante, **la lesión precursora más frecuente del carcinoma pancreático se origina en los conductos pequeños y en los conductillos, y se llama neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN,** del inglés *pancreatic intraepithelial neoplasias*). Entre las pruebas que lo relacionan como precursor de la PanIN y del tumor maligno franco se encuentran que, con frecuencia, se identifican lesiones de este tipo microscópicas en zonas adyacentes a tumores infiltrantes y que ambas comparten una serie de alteraciones genéticas. Además, las células epiteliales de las PanIN muestran un acortamiento espectacular de los telómeros, que puede predisponer a estas lesiones a alteraciones cromosómicas patógenas que pueden contribuir a la adquisición de todo el espectro de las características del cáncer.

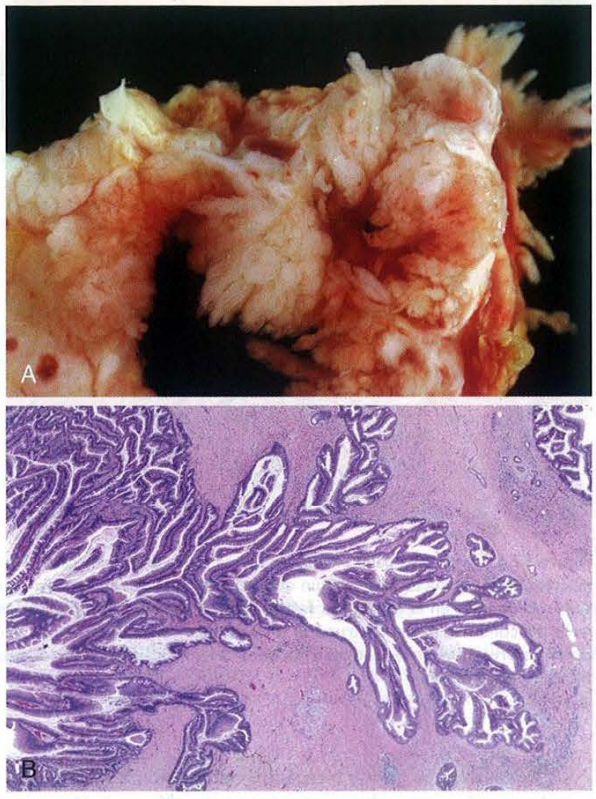


Figura 17.7 Neoplasia mucinosa papilar intraductal. (A) Corte transversal de la cabeza del páncreas que muestra una neoplasia papilar prominente que distiende el conducto pancreático principal. (B) La neoplasia mucinosa papilar afecta al conducto pancreático principal *(izquierda)* y se extiende hacia los conductos de menor tamaño y los conductillos *(derecha)*.

La reciente secuenciación del genoma del carcinoma pancreático ha confirmado que **cuatro genes son los que con más frecuencia resultan afectados por las mutaciones somáticas en esta neoplasia: *KRAS, CDKNA2A/p16, SMAD4* y *TP53*:**

- *KRAS* es el oncogén que con más frecuencia se altera en el cáncer pancreático. Se activa por una mutación puntual en más del 90% de los casos. Estas mutaciones alteran la actividad de la GTPasa intrínseca de la proteína KRAS, lo que determina su activación constitutiva. A su vez, KRAS activa una serie de vías de transmisión de señales intracelulares, que inducen la carcinogenia (v. capítulo 6).
- El gen *p16 (CDKN2A)* es el gen supresor de tumores más frecuentemente inactivado en el cáncer pancreático, y está suprimido en el 95% de los casos. La proteína p16 tiene una función esencial en el control del ciclo celular; su inactivación elimina un punto de control importante.
- El gen supresor de tumores *SMAD4* está inactivado en el 55% de los cánceres pancreáticos y solo rara vez en otros tumores; codifica una proteína que desempeña una importante función en la transducción de señales en sentido distal del receptor del TGF-β.
- El gen supresor de tumores *TP53* está inactivado en el 50-70% de los carcinomas pancreáticos. Su producto, la proteína p53, actúa reforzando los puntos de control del

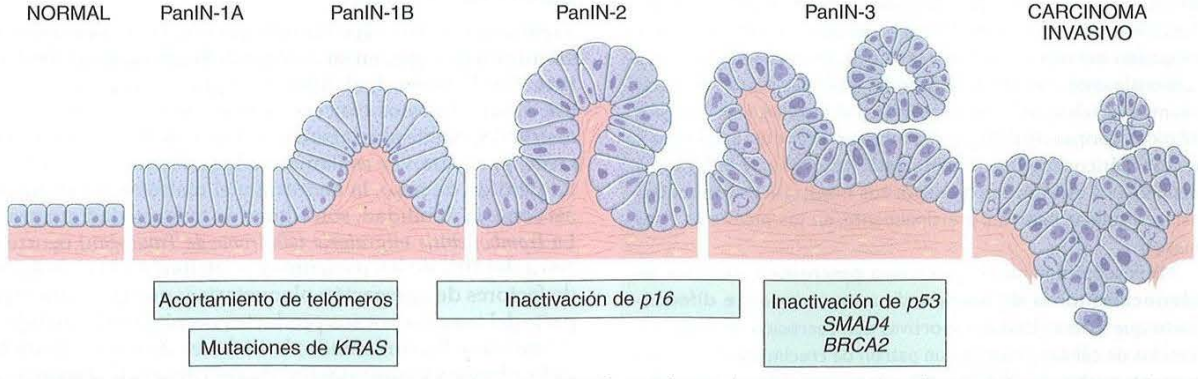


Figura 17.8 Modelo de progresión para el desarrollo del cáncer pancreático. Se postula que el acortamiento de los telómeros y las mutaciones del oncogén *KRAS* ocurren en estadios precoces; la inactivación del gen supresor de tumores *p16*, en estadios intermedios, y la inactivación de los genes supresores tumorales *TP53, SMAD4* y *BRCA2*, en estadios tardíos. Es importante destacar que, mientras hay una secuencia temporal de cambios, la acumulación de múltiples mutaciones es más importante que la ocurrencia de una secuencia específica. *PanIN*, neoplasia intraepitelial pancreática. Los números que acompañan a los nombres de la *parte superior* aluden a los estadios en el desarrollo de la PanIN. *(Modificado de Maitra A, Hruban RH: Pancreatic cancer,* Annu Rev Pathol Mech Dis *3:157, 2008.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ciclo celular, así como induciendo la apoptosis o senescencia (v. capítulo 6). *BRCA2* también está mutado de forma tardía en un subgrupo de cánceres de páncreas.

El cáncer pancreático es una enfermedad de adultos ancianos y un 80% de los casos aparecen entre los 60 y los 80 años de edad. La influencia ambiental más importante es el tabaco, que duplica el riesgo. La pancreatitis crónica de larga evolución y la diabetes mellitus se asocian también a un modesto aumento del riesgo de cáncer de páncreas. Estas dos entidades tienen una relación bidireccional con el cáncer de páncreas. Así, por ejemplo, los tumores originados en la cabeza del páncreas suelen producir una pancreatitis crónica de la porción distal del parénquima, mientras que la diabetes ocasionada por la obstrucción del conducto y la pancreatitis consiguiente pueden ser manifestaciones de una neoplasia subyacente. De hecho, aproximadamente un 1% de la población de ancianos que desarrollan una diabetes de nueva aparición tienen un carcinoma de páncreas no sospechado. Se ha descrito agregación familiar del cáncer de páncreas y, actualmente, se reconoce que un número creciente de defectos genéticos hereditarios aumentan el riesgo de sufrir este tumor. Por ejemplo, las mutaciones en la línea germinal del gen del cáncer de mama/ovario familiar *BRCA2* se observan en el 10% de los casos originados en pacientes judíos de origen asquenazí.

MORFOLOGÍA

Aproximadamente, el 60% de los cánceres pancreáticos surgen en la cabeza de la glándula, el 15%, del cuerpo, y el 5%, de la cola; en el 20% de los pacientes, la neoplasia afecta de forma difusa a todo el órgano. Los carcinomas pancreáticos suelen ser masas mal definidas, duras, estrelladas y de color gris-blanco (fig. 17.9A).

Dos hallazgos son característicos del cáncer pancreático: es extremadamente invasivo (incluso los cánceres pancreáticos invasivos «precoces» invaden los tejidos peripancreáticos de forma extensa) e induce una intensa reacción del huésped con fibrosis densa **(respuesta desmoplásica).**

La mayoría de los carcinomas de la cabeza del páncreas obstruyen el colédoco distal en su trayecto a través de la cabeza del páncreas. En el 50% de tales casos, hay una distensión marcada del árbol biliar y, típicamente, los pacientes presentan ictericia. Por el contrario, los carcinomas en el cuerpo y la cola del páncreas no afectan a las vías biliares. Los carcinomas pancreáticos a menudo se extienden a través del espacio retroperitoneal, atrapando nervios adyacentes (es decir, produciendo dolor) y, ocasionalmente, invadiendo el bazo, las glándulas suprarrenales, la columna vertebral, el colon transverso y el estómago. Los ganglios linfáticos peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, epiploicos y portohepáticos frecuentemente están afectados, y el hígado a menudo está agrandado con depósitos metastásicos. Las metástasis a distancia ocurren, principalmente, en los pulmones y los huesos.

Microscópicamente, el carcinoma pancreático suele ser un **adenocarcinoma de moderada a escasamente diferenciado** que forma glándulas abortivas con secreción de mucina o cúmulos de células y muestra un patrón de crecimiento muy infiltrante y agresivo (fig. 17.9B). La fibrosis estromal densa acompaña la invasión tumoral, y hay una tendencia a la invasión perineural dentro y fuera del órgano. La invasión linfática también se observa con frecuencia.

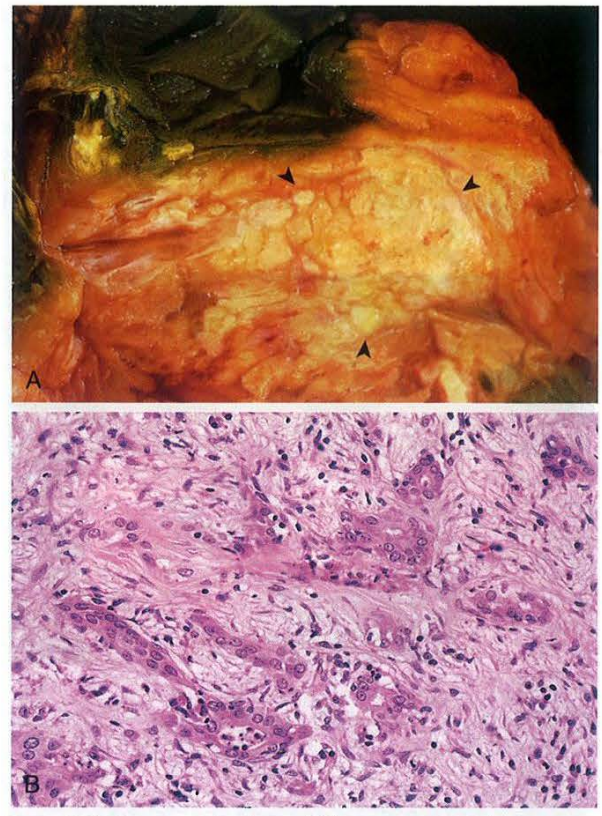


Figura 17.9 Carcinoma pancreático. (A) Corte transversal de la cabeza del páncreas y del conducto biliar común del paciente en el que se aprecian una masa mal definida en el tejido pancreático *(puntas de flecha)* y la coloración verde del conducto por la obstrucción total del flujo biliar. (B) Glándulas mal formadas presentes en un estroma fibrótico denso (desmoplásico) dentro del tejido pancreático.

Otras variantes menos frecuentes de carcinoma pancreático son los **carcinomas adenoescamosos** con diferenciación escamosa focal, además de la glandular, y los carcinomas indiferenciados con células gigantes de tipo osteoclasto, que son de estirpe monocítica y se mezclan con la neoplasia.

Características clínicas

Típicamente, los carcinomas pancreáticos permanecen silentes hasta que, en su extensión, llegan a alguna estructura. Por lo general, el dolor es el primer síntoma, pero en ese momento estos cánceres son irreversibles. La *ictericia obstructiva* puede asociarse a carcinoma de la cabeza del páncreas, pero rara vez es llamativa lo suficientemente pronto. La pérdida de peso, la anorexia y el malestar generalizado, así como la debilidad, son signos de enfermedad avanzada. La *tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau)* ocurre en cerca del 10% de los pacientes y se atribuye a la elaboración de factores de agregación plaquetaria y procoagulantes por parte del tumor o por sus productos necróticos (v. capítulo 6). Como ya se ha comentado, la diabetes de nueva aparición es la primera manifestación de un cáncer de páncreas en algunos pacientes.

El curso clínico del carcinoma pancreático es una progresión rápida y, a menudo, muy breve. Menos del 20% de los cánceres de páncreas son resecables cuando se diagnostican. Desde hace

booksmedicos.org

tiempo se reconoce que es imprescindible identificar biomarcadores capaces de detectar los cánceres de páncreas precoces y potencialmente curables. Aunque las concentraciones séricas de muchas enzimas y antígenos (p. ej., antígeno carcinoembrionario y CA19-9) estén elevadas, estos marcadores no son específicos ni sensibles como para emplearlos en el cribado selectivo. Varias técnicas de imagen, como la ecografía endoscópica y la TC de alta resolución, resultan útiles para el estudio de los casos con sospecha de cáncer, pero no para el cribado selectivo.

RESUMEN

NEOPLASIAS PANCREÁTICAS

- El cáncer de páncreas posiblemente se origine en lesiones precursoras no invasivas (con más frecuencia PanIN), que aparecen como consecuencia de la acumulación progresiva de mutaciones en oncogenes (p. ej., *KRAS*) y genes supresores de tumores (p. ej., *CDKN2A/p16*, *TP53* y *SMAD4*).
- Es típico que estas neoplasias sean adenocarcinomas ductales con una intensa respuesta desmoplásica.
- La mayor parte de los cánceres de páncreas se diagnostican en estadios avanzados, lo que explica su elevada mortalidad.
- La ictericia obstructiva es una característica de los carcinomas de la cabeza del páncreas; muchos pacientes presentan dolor debilitante.
- Los carcinomas de la cola del páncreas con frecuencia no se detectan hasta que el final de su evolución.

LECTURAS RECOMENDADAS

Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, et al: Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop, *Pancreas* 42:1227-1237, 2013. *[Documento técnico que resume la situación actual de las evidencias sobre la relación bidireccional y compleja entre la pancreatitis crónica o la diabetes y el cáncer de páncreas. También se analiza la diabetes pancreatógena, una entidad recientemente descrita.]*

Bailey P, Chang DK, Nones K, et al: Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer, *Nature* 531:47-52, 2016. *[Perfil exhaustivo de la genómica del cáncer de páncreas realizado por el International Cancer Genome Consortium.]*

Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al: Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation, *Ann Surg* 256:875-880, 2012. *[Sistema internacional de clasificación de la gravedad clínica de la pancreatitis aguda, basada en la opinión consensuada de médicos de 49 países.]*

Hart PA, Zen Y, Chari ST: Recent advances in autoimmune pancreatitis, *Gastroenterology* 149:39-51, 2015. *[Revisión actualizada de la etiopatogenia y los subtipos clínicos de pancreatitis autoinmunitaria elaborada por uno de los grupos de expertos más importantes en esta materia.]*

Knudson ES, O'Reilly EM, Brody JR, et al: Genetic diversity of pancreatic ductal adenocarcinoma and opportunities for precision medicine, *Gastroenterology* 150:48-63, 2016. *[Descripción actualizada de las alteraciones moleculares en el cáncer de páncreas identificadas mediante secuenciación masiva y con mención a posibles dianas terapéuticas.]*

Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N: Pancreatic adenocarcinoma, *N Engl J Med* 371:1039-1049, 2014. *[Destacada actualización con orientación clínica referida al cáncer pancreático, incluidas las dianas moleculares de reciente desarrollo utilizadas en su tratamiento.]*

Shelton CA, Whitcomb DC: Genetics and treatment options for recurrent acute and chronic pancreatitis, *Curr Treat Options Gastroenterol* 12:359-371, 2014. *[Revisión exhaustiva sobre las mutaciones en la línea germinal que producen la pancreatitis recidivante y también descripción de algunos polimorfismos recientemente identificados, que aumentan el riesgo de pancreatitis.]*

Tanaka M, et al: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas, *Pancreatology* 12:183-197, 2012. *[Actualización de las recomendaciones de consenso de 2006 sobre los métodos de identificación de malignidad en las lesiones quísticas precursoras del cáncer pancreático usando criterios radiológicos y de otro tipo. Aunque no son definitivas, estas recomendaciones se emplean de forma generalizada para decidir qué pacientes con quistes deben ser operados o pueden ser vigilados solo.]*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 18

Aparato genital masculino y vía urinaria baja

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Pene 691
Malformaciones 691
Lesiones inflamatorias 691
Neoplasias malignas 691
Escroto, testículos y epidídimo 692
Criptorquidia y atrofia testicular 692
Lesiones inflamatorias 693
Trastornos vasculares 693
Neoplasias malignas testiculares 693
Próstata 697
Prostatitis 697
Hiperplasia benigna de próstata 698
Carcinoma de próstata 699
Uréter, vejiga urinaria y uretra 701
Uréter 702
Vejiga urinaria 702
Enfermedades de transmisión sexual 704
Sífilis 705
Gonorrea 708
Uretritis y cervicitis no gonocócicas 709
Linfogranuloma venéreo 710
Chancroide (chancro blando) 710
Granuloma inguinal 711
Tricomoniasis 711
Herpes simple genital 711
Infección por el virus del papiloma humano 712

PENE

Malformaciones

Las malformaciones más frecuentes del pene son las que afectan a la localización del orificio uretral distal. En el *hipospadias*, la desembocadura uretral anómala se localiza en la parte ventral del pene en cualquier lugar a lo largo del cuerpo del pene. Este orificio anómalo a veces presenta constricciones, lo que provoca la obstrucción del aparato urogenital y aumenta el riesgo de que se produzcan infecciones urinarias. El hipospadias se presenta en 1 de cada 300 varones nacidos vivos y se puede asociar a otras anomalías congénitas, como la hernia inguinal y la criptorquidia. En el *epispadias*, menos frecuente, el orificio uretral anómalo se localiza en la cara dorsal del pene.

Lesiones inflamatorias

La *balanitis* y la *balanopostitis* consisten en la inflamación local del glande del pene y del prepucio que lo reviste, respectivamente. Entre los agentes más frecuentes destacan *Candida albicans*, una bacteria anaerobia, *Gardnerella* y algunas bacterias piógenas. La mayoría de los casos se deben a una higiene deficiente en hombres no circuncidados, lo que produce la acumulación de células epiteliales descamadas, sudor y detritus, formando lo que se conoce como *esmegma*, que actúa como irritante local. La *fimosis* es una situación en la que el prepucio no puede retraerse con facilidad sobre el glande del pene. La fimosis puede ser una anomalía congénita, pero la mayoría de los casos se derivan de la cicatrización del prepucio causada por balanopostitis.

Neoplasias malignas

Más del 95% de las neoplasias malignas del pene se originan en el epitelio escamoso. En EE. UU., los carcinomas epidermoides del pene son relativamente infrecuentes, representando aproximadamente el 0,4% de todos los cánceres en los hombres. Por el contrario, las tasas de carcinoma de pene son mucho más elevadas en los países en vías de desarrollo. La mayoría de los casos se presentan en hombres no circuncidados mayores de 40 años. Hay varios factores implicados en la patogenia del carcinoma epidermoide de pene, como una higiene deficiente (con la consiguiente exposición a los posibles carcinógenos contenidos en el esmegma), el tabaquismo y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), en particular de los tipos 16 y 18.

El *carcinoma epidermoide in situ* de pene (enfermedad de Bowen) se presenta en hombres ancianos no circuncidados y aparece macroscópicamente como una placa solitaria en el cuerpo del pene. El examen histológico muestra células displásicas distribuidas en la epidermis, sin invasión del estroma subyacente (fig. 18.1). Evoluciona a un carcinoma epidermoide invasivo en aproximadamente el 10% de los pacientes.

El *carcinoma epidermoide infiltrante* de pene aparece como una lesión papular, gris y costrosa, más frecuente en el glande del pene o el prepucio. En muchos casos, la infiltración del tejido conjuntivo subyacente produce una lesión ulcerada, indurada con bordes irregulares (fig. 18.2). En el examen histológico la mayoría de las veces el tumor es un carcinoma epidermoide queratinizante típico. El pronóstico está relacionado con el estadio del tumor. En las lesiones localizadas, la supervivencia a 5 años es del 66%, mientras que las metástasis en los ganglios inguinales comportan una tasa de supervivencia sombría a 5 años, del 27%. El *carcinoma verrugoso* es una

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

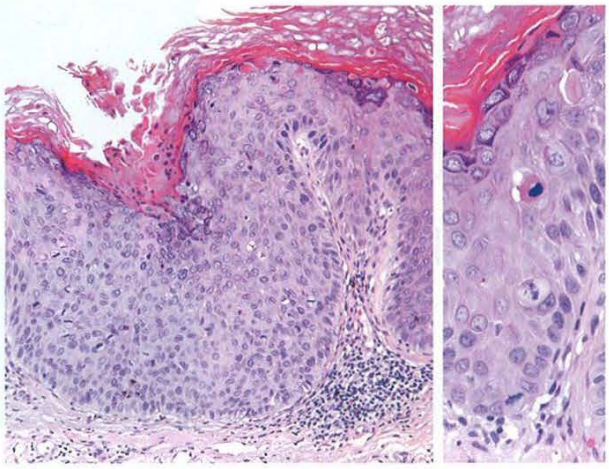


Figura 18.1 Carcinoma *in situ* (enfermedad de Bowen) del pene. El epitelio situado por encima de la membrana basal intacta muestra retraso de la maduración y desorganización *(izquierda)*. A mayor aumento *(derecha)* se ven varias figuras mitóticas, algunas por encima de la capa basal y pleomorfismo nuclear.

variante de carcinoma epidermoide no asociada al VPH que se caracteriza por la arquitectura papilar, la práctica ausencia de atipia citológica y los bordes redondeados compresivos. Los carcinomas verrugosos son localmente invasivos, pero no metastatizan.

RESUMEN

LESIONES DEL PENE

- El carcinoma epidermoide y sus lesiones precursoras son las lesiones más importantes en el pene. Muchos se asocian a infección por el VPH.
- El carcinoma epidermoide se produce en el glande o en el cuerpo del pene en forma de lesión infiltrante ulcerada que puede extenderse hacia los ganglios inguinales y, con menor frecuencia, a distancia. La mayoría de los casos ocurren en hombres no circuncidados.
- Otros trastornos importantes del pene son las anomalías congénitas que afectan a la posición de la uretra (epispadias e hipospadias) y los trastornos inflamatorios (balanitis y fimosis).

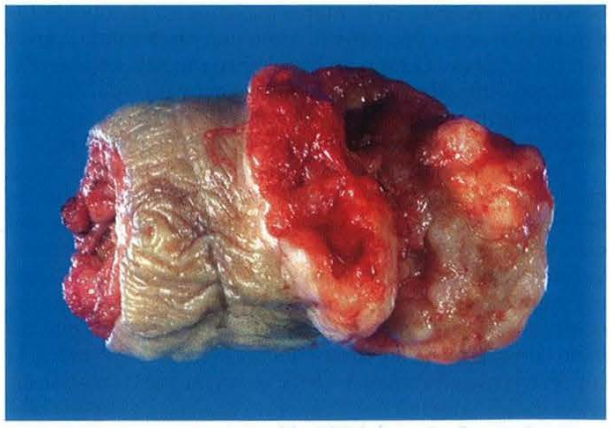


Figura 18.2 Carcinoma de pene. El glande del pene está deformado por una masa infiltrante ulcerada.

ESCROTO, TESTÍCULOS Y EPIDÍDIMO

Varios procesos inflamatorios afectan a la piel del escroto, incluidas las infecciones locales por hongos y las dermatosis sistémicas, como la psoriasis (v. capítulo 24). Las neoplasias malignas del saco escrotal son excepcionales. Entre ellas, el *carcinoma epidermoide*, la más frecuente, tiene interés histórico, ya que se trata del primer proceso maligno que afectaba al hombre que se pudo asociar a las exposiciones del entorno, un hecho que data de la observación de *sir* Percival Pott sobre la elevada incidencia de la enfermedad entre los deshollinadores. El edicto del Chimney Sweeps Guild al que dio paso, según el cual los miembros de este gremio debían bañarse cada día, sigue siendo una de las medidas de salud pública de mayor éxito para la prevención del cáncer. Hay otros trastornos no relacionados con los testículos y el epidídimo que se pueden presentar, como un aumento de tamaño del escroto. El *hidrocele*, la causa más frecuente de tumefacción escrotal, se debe a la acumulación de líquido seroso dentro de la túnica vaginal. Puede ser idiopático o aparecer en respuesta a infecciones o tumores adyacentes. El líquido claro de un hidrocele permite el paso de la luz (traslucidez), lo que permite diferenciar esta entidad de las colecciones de sangre, pus o linfa, porque todos son opacos o turbios. La acumulación de sangre o líquido linfático dentro de la túnica vaginal, lo que se conoce como *hematocele* y *quilocele*, respectivamente, también puede causar un aumento de tamaño del escroto. En casos extremos de obstrucción linfática, como sucede, por ejemplo, en la filariasis, el escroto y los miembros inferiores pueden aumentar hasta alcanzar tamaños atroces, lo que se conoce como *elefantiasis*.

Criptorquidia y atrofia testicular

La criptorquidia es el *fracaso del descenso del testículo* hacia el escroto. Normalmente, los testículos descienden desde la cavidad abdominal a la pelvis hacia el tercer mes de la gestación y después pasan por los conductos inguinales hacia el escroto durante los últimos 2 meses de vida intrauterina. El diagnóstico de criptorquidia solo se establece con certeza a partir del primer año de vida, en particular en los lactantes prematuros, ya que el descenso del testículo en el escroto no siempre se ha completado en el momento de nacer. La criptorquidia afecta al 1% de la población masculina. En la inmensa mayoría de los casos, se desconoce la causa. El cuadro es bilateral en un 10% de los casos y un pequeño porcentaje de estos tienen alteraciones cromosómicas u otros trastornos del desarrollo. Dado que los testículos criptorquídicos se atrofian, cuando se trata de un cuadro bilateral el paciente será estéril. Por motivos poco claros, incluso una criptorquidia unilateral se puede asociar a atrofia de la gónada contralateral descendida con normalidad.

Además de infertilidad, el fracaso del descenso testicular hace que el riesgo de desarrollar cáncer de testículo sea de tres a cinco veces mayor. Los pacientes con criptorquidia unilateral también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer en el testículo contralateral, que ha descendido con normalidad, lo que indicaría que la causa del incremento del riesgo de cáncer sería una cierta anomalía intrínseca más que un simple fracaso del descenso. Se recomienda la colocación quirúrgica del testículo criptorquídico en el escroto (orquiopexia) antes de los 18 meses de edad para evitar el riesgo de atrofia testicular, infertilidad y cáncer testicular.

El testículo criptorquídico puede tener un tamaño normal en los primeros años de la vida, pero en la pubertad se aprecia, en general, cierto grado de atrofia. Microscópicamente, la atrofia tubular comienza a los 5-6 años de edad y suele estar

booksmedicos.org

evolucionada en la pubertad. El testículo criptorquídico puede presentar una *neoplasia in situ de células germinales* (se comenta más adelante) y posiblemente sea la lesión precursora de los posteriores tumores de células germinales. Otros tipos de agresiones pueden provocar cambios atróficos parecidos a los que se encuentran en los testículos criptorquídicos; entre ellas destacan la isquemia crónica, los traumatismos, la radioterapia y la quimioterapia oncológica y procesos que cursan con una elevación crónica de las concentraciones de estrógenos (p. ej., cirrosis).

RESUMEN

CRIPTORQUIDIA

- La *criptorquidia* consiste en el descenso incompleto del testículo desde el abdomen hacia el escroto y se observa en el 1% de los niños de 1 año de edad.
- La criptorquidia bilateral y, en algunos casos, incluso la unilateral se asocian a atrofia tubular y esterilidad.
- El testículo criptorquídico comporta un riesgo entre tres y cinco veces mayor de desarrollar cáncer de testículo, que se origina sobre focos de neoplasia maligna de células germinales *in situ* en el seno de los túbulos atróficos. La orquiopexia precoz reduce el riesgo de presentar esterilidad y cáncer.

Lesiones inflamatorias

Las lesiones inflamatorias del testículo son más frecuentes en el epidídimo que en el testículo propiamente dicho. Las enfermedades de transmisión sexual se describen más adelante en este capítulo. Otras causas de inflamación testicular son la epididimitis y la orquitis inespecíficas, la parotiditis y la tuberculosis. Habitualmente, la *epididimitis* y la *orquitis inespecíficas* comienzan como una infección primaria de las vías urinarias que después se extiende hacia el testículo a través del conducto deferente o los linfáticos del cordón espermático. El testículo afectado aparece edematoso y doloroso y el estudio histológico identifica numerosos neutrófilos. La *infección por parotiditis* que afecta al testículo es infrecuente en los niños, pero afecta aproximadamente a un 20% de los adultos infectados. Los testículos se presentan edematosos y congestivos, y contienen un infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico. La orquitis por parotiditis grave puede provocar necrosis extensa, pérdida de epitelio seminífero, atrofia tubular, fibrosis y esterilidad. Varias afecciones, incluidas las infecciones y las lesiones autoinmunitarias, pueden provocar la inflamación granulomatosa del testículo. Entre ellas, la *tuberculosis* es la más frecuente. La tuberculosis testicular comienza, en general, como epididimitis, con afectación secundaria del testículo. En el examen histológico se comprueba la inflamación granulomatosa y necrosis caseosa, idéntica a la que observa ve en la tuberculosis activa en otras localizaciones.

Trastornos vasculares

La *torsión* o vuelta del cordón espermático ocasiona la obstrucción del drenaje venoso testicular, al mismo tiempo que se mantiene el flujo de las arterias, de paredes más gruesas y resistentes. Esto provoca una ingurgitación vascular intensa con infarto si la torsión no se alivia. Existen dos tipos de torsión testicular. La *torsión neonatal* se produce intraútero o poco después del nacimiento y no hay un defecto anatómico asociado que explique su aparición. La *torsión en el adulto* normalmente se observa en la adolescencia y se manifiesta con dolor testicular de inicio súbito. A diferencia de la torsión neonatal, la torsión del adulto se debe a una malformación congénita bilateral en la que el testículo está anclado de forma anormal al saco escrotal dotándolo de un aumento de la movilidad patológico *(malformación en badajo de campana)*. A menudo, se desarrolla sin que exista una lesión desencadenante; el dolor súbito que anuncia la torsión puede despertar al paciente durante el sueño.

La torsión constituye una de las escasas urgencias urológicas existentes. El testículo probablemente seguirá siendo viable si es explorado quirúrgicamente, y el cordón es desenrollado manualmente en un plazo aproximado de 6 h. Para evitar la aparición desastrosa de la torsión en el testículo contralateral, habitualmente se fija quirúrgicamente dentro del escroto (orquiopexia).

Neoplasias malignas testiculares

Las neoplasias malignas testiculares se presentan en 6 de cada 100.000 hombres. Son los tumores más frecuentes en los hombres de 15 a 34 años de edad, cuando esas neoplasias malignas alcanzan su máxima incidencia. Las neoplasias malignas testiculares componen un grupo heterogéneo y comprenden los tumores de células germinales y los de los cordones sexuales y del estroma. **En los hombres pospuberales, el 95% de los tumores testiculares se originan en las células germinales y son malignos en casi todos los casos.** Por el contrario, los tumores de los cordones sexuales y el estroma originados en las células de Sertoli o Leydig son poco frecuentes y normalmente benignos. La siguiente exposición se centra en los tumores testiculares de células germinales.

La causa de las neoplasias testiculares se conoce poco. Los tumores testiculares son más frecuentes en hombres caucásicos que en los de raza negra y su incidencia ha aumentado en las poblaciones blancas durante las últimas décadas. Como ya hemos comentado, la criptorquidia se asocia a un incremento de tres a cinco veces del riesgo de desarrollar cáncer en el testículo con criptorquidia, aunque el riesgo de cáncer también aumenta en el testículo contralateral descendido. Se encuentran antecedentes de criptorquidia en el 10% de los casos de cáncer de testículo. Los síndromes intersexuales, incluidos el síndrome de insensibilidad androgénica y la disgenesia gonadal, también se asocian a un aumento de la frecuencia de cáncer de testículo. Los antecedentes familiares son importantes, ya que los hermanos de hombres con tumores de células germinales tienen un aumento del riesgo de 8 a 10 veces, presumiblemente por los factores hereditarios. El desarrollo de cáncer en un testículo también se relaciona con un importante incremento del riesgo de presentar neoplasia en el testículo contralateral. Prácticamente todos los tumores de células germinales tienen copias extras del brazo corto del cromosoma 12, en general por la presencia de un isocromosoma 12, –i(12p)–. Es interesante observar que las mutaciones puntuales que crean oncogenes son relativamente infrecuentes en los tumores de células germinales y presentan la menor frecuencia dentro de todos los tumores sólidos de adultos. Entre ellas destaca la mutación oncógena de *KIT*, presente hasta en un 25% de los tumores.

La mayor parte de los tumores testiculares en los varones pospuberales se originan a partir de una *neoplasia de células germinales in situ*. Esta lesión precursora aparece en trastornos asociados a un elevado riesgo de desarrollar tumores de células germinales (p. ej., criptorquidia, gónadas disgenésicas) y presenta las mismas alteraciones del cromosoma 12 que los tumores de células germinales totalmente desarrollados. Como cabría esperar, la neoplasia de células germinales *in situ* suele encontrarse en el testículo «normal» adyacente a un tumor de células germinales franco.

Los tumores de células germinales testiculares se clasifican en seminomatosos y no seminomatosos (tabla 18.1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 18.1 Resumen de los tumores testiculares

Tumor	Pico de edad (años)	Morfología	Marcador tumoral
Seminoma	40-50	Sábanas de células poligonales uniformes con citoplasma claro; linfocitos en el estroma	El 10% de los pacientes tienen concentraciones de hCG elevadas
Carcinoma embrionario	20-30	Células pleomorfas mal diferenciadas, en cordones, sábanas o formaciones papilares; la mayoría de ellas contienen algunas células del saco vitelino y de coriocarcinoma	Negativo (carcinoma embrionario puro)
Tumor espermatocítico	50-60	Células poligonales pequeñas, medianas o grandes; ausencia de infiltrado inflamatorio	Negativo
Tumor del saco vitelino	3	Células cúbicas o cilíndricas, mal diferenciadas, parecidas al endotelio	El 90% de los casos tienen concentraciones de AFP elevadas
Coriocarcinoma	20-30	Citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto sin formación de vellosidades	El 100% de los casos tienen concentraciones de hCG elevadas
Teratoma	Todas las edades	Tejidos de la tres capas de células germinales, con grados variables de diferenciación	Negativo (teratoma puro)
Tumor mixto	15-30	Variable, depende de la mezcla; normalmente, teratoma y carcinoma embrionario	El 90% de los casos tienen concentraciones de hCG y AFP elevadas

AFP, α-fetoproteína; *hCG*, gonadotropina coriónica humana.

Los seminomas son los más frecuentes y representan aproximadamente un 50% de las neoplasias de células germinales testiculares. Son histológicamente idénticos a los tumores llamados *disgerminomas* que aparecen en el ovario, y los *germinomas*, que se producen en el sistema nervioso central y otros sitios extragonadales.

MORFOLOGÍA

Los tumores de células germinales pueden ser «puros» (es decir, constituidos por un solo tipo histológico) o mixtos (40% de los casos). El **seminoma** aparece como un tumor blando, bien delimitado, de color blanco grisáceo, que protruye en la superficie de corte del testículo afectado (fig. 18.3). Los tumores grandes pueden mostrar focos de necrosis de coagulación, en general sin hemorragia. Los seminomas están constituidos por **células grandes uniformes de límites netos, con citoplasma claro rico en glucógeno, núcleos redondeados y nucléolos llamativos** (fig. 18.4). Las células se suelen disponer en pequeños lobulillos separados por tabiques fibrosos. Suelen contener un infiltrado linfocítico y en ocasiones llegan a ocultar las células neoplásicas. Los seminomas también pueden inducir una reacción granulomatosa. En aproximadamente un 15% de los casos se encuentran células del sincitiotrofoblasto, que son el origen de la gonadotropina coriónica humana (hCG) sérica mínimamente elevada que se encuentra en el 10% de los casos. La presencia de estas células no afecta al pronóstico.

El **tumor espermatocítico** (anteriormente denominado *seminoma espermatocítico*) es una entidad clínica e histológica diferenciada. Se trata de un tumor poco frecuente que se presenta en hombres de más edad que los demás tumores testiculares, ya que los pacientes afectados suelen ser mayores de 50 años. Al contrario que los seminomas, los tumores espermatocíticos no se asocian a infiltrado linfocítico, granulomas y sincitiotrofoblasto, ni se encuentran entremezcladas otras histologías de tumores de células germinales. Tampoco se identifica la presencia de una neoplasia maligna de células germinales *in situ* y no metastatizan. Normalmente, el tumor contiene células poligonales de tamaño variable que se organizan en nódulos o sábanas.

El **carcinoma embrionario** se manifiesta como una masa infiltrante mal definida que contiene focos de hemorragia y necrosis (fig. 18.5). Las lesiones primarias pueden ser pequeñas, incluso en pacientes con metástasis sistémicas. **Las células tumorales son grandes y tienen citoplasma basófilo, bordes celulares indiferenciados, núcleos grandes y nucléolos prominentes.** Las células neoplásicas se pueden organizar en sábanas sólidas indiferenciadas o pueden formar estructuras glandulares primitivas y

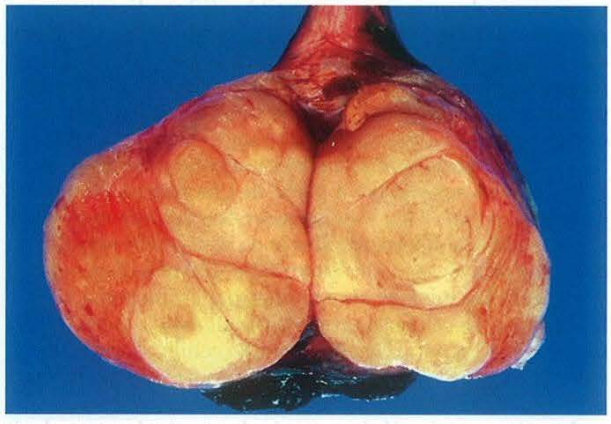


Figura 18.3 El seminoma de testículo es una masa carnosa homogénea, pálida y bien delimitada.

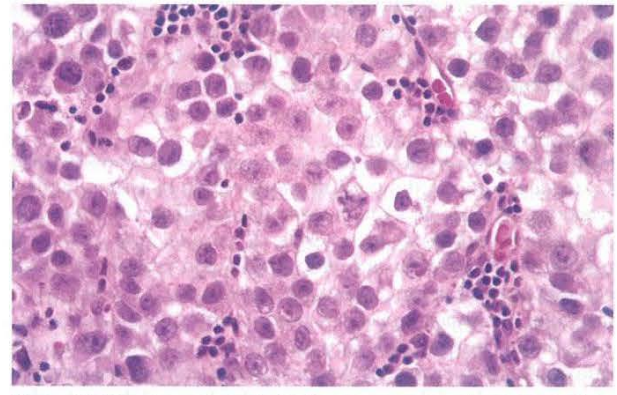


Figura 18.4 Seminoma de testículo. El examen microscópico muestra células grandes con bordes diferenciados, núcleos pálidos, nucléolos prominentes e infiltrado linfocítico escaso.

booksmedicos.org

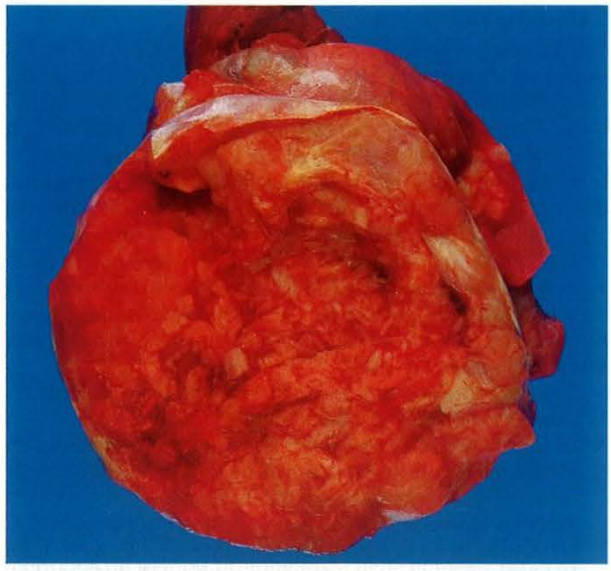


Figura 18.5 Carcinoma embrionario. Al contrario que el seminoma que se presenta en la figura 18.3, este tumor es hemorrágico.

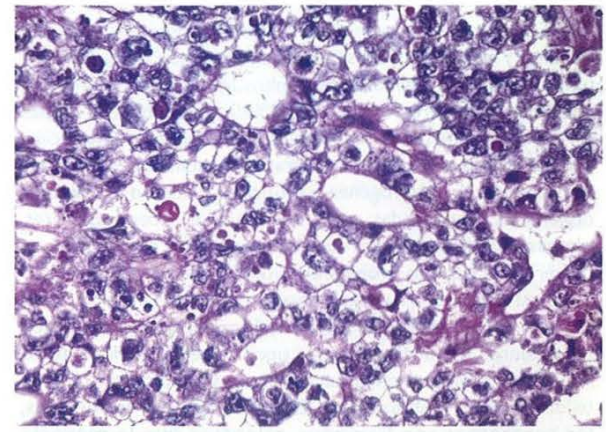


Figura 18.6 Carcinoma embrionario. Obsérvense las sábanas de células indiferenciadas y las estructuras similares a glándulas primitivas. Los núcleos son grandes e hipercromáticos.

papilas irregulares (fig. 18.6). En la mayoría de los casos, se encuentran células características de otros tumores de células germinales (p. ej., tumor del saco vitelino, teratoma o coriocarcinoma) mezcladas con las áreas embrionarias. Los carcinomas embrionarios puros solo representan el 2-3% de todos los tumores testiculares de células germinales.

El **tumor del saco vitelino (seno endodérmico)** es la neoplasia maligna testicular primaria más frecuente en niños menores de 3 años. En este grupo de edad, el pronóstico es muy bueno. En los adultos, los tumores del saco vitelino se observan, principalmente, entremezclados con un carcinoma embrionario. Estos tumores suelen ser grandes y pueden estar bien delimitados. Están constituidos por células epiteliales cúbicas bajas o cilíndricas que forman microquistes, retículos, sábanas, glándulas y papilas (fig. 18.7). Un rasgo característico es la presencia de estructuras que recuerdan a los glomérulos primitivos y que se denominan **cuerpos de Schiller-Duval.** Estos tumores suelen tener glóbulos hialinos eosinófilos que contienen α_1-antitripsina y α-fetoproteína (AFP), que se pueden demostrar con técnicas de inmunohistoquímica.

El **coriocarcinoma** es un tumor en el que unas células germinales neoplásicas pluripotenciales se diferencian en células que recuerdan al **trofoblasto** placentario. Los tumores primarios suelen ser pequeños y no palpables, incluso en pacientes con metástasis extensas. El tumor está constituido por sábanas de células cúbicas pequeñas **parecidas al citotrofoblasto,** que se mezclan de forma irregular o se recubren por unas **células parecidas al sincitiotrofoblasto** eosinófilas grandes y que contienen múltiples núcleos oscuros y pleomorfos (fig. 18.8). Es posible identificar la hCG mediante estudio inmunohistoquímico en las células sincitiotrofoblásticas.

El **teratoma** es un tumor en el que las células germinales neoplásicas se diferencian siguiendo múltiples líneas de células somáticas. Esos tumores forman masas firmes que a menudo presentan quistes y áreas reconocibles de cartílago. Se pueden presentar a cualquier edad, desde la primera infancia a la edad

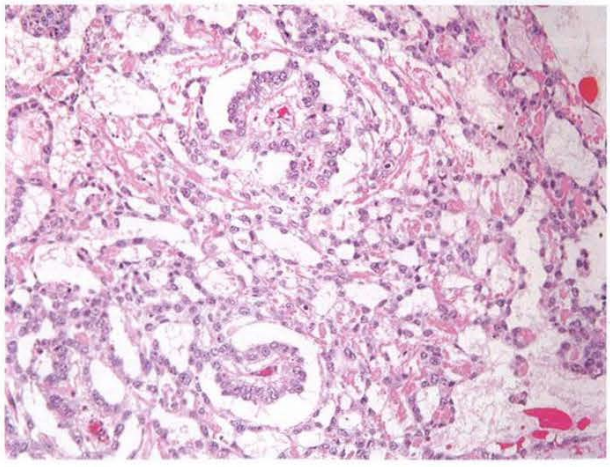


Figura 18.7 Este tumor del saco vitelino muestra áreas con textura laxa, tejido microquístico y estructuras papilares que se parecen a un glomérulo en desarrollo (cuerpos de Schiller-Duval).

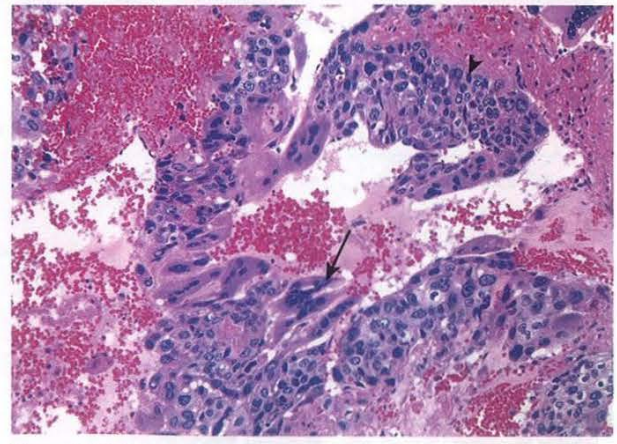


Figura 18.8 Coriocarcinoma. Se observan tanto células citotrofoblásticas con núcleos centrales simples *(punta de flecha)* como sincitiotrofoblásticas con varios núcleos oscuros incluidos en el citoplasma eosinófilo *(flecha)*. La hemorragia y la necrosis son prominentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adulta. Las formas puras de teratoma son bastante frecuentes en lactantes y niños, siendo las segundas en frecuencia, después de los tumores del saco vitelino. En los adultos, los teratomas puros son poco frecuentes y representan el 2-3% de los tumores de células germinales y el resto de tumores se presentan en combinación con otros tipos histológicos. Los teratomas están compuestos por una acumulación heterogénea y caótica de células o estructuras organoides diferenciadas, como tejido neural, haces musculares, islotes de cartílago, cúmulos de epitelio escamoso, estructuras que recuerdan la glándula tiroidea, el epitelio bronquial y fragmentos de pared intestinal o sustancia cerebral, todo ello incluido en un estroma fibroso o mixoide (fig. 18.9). Esos componentes pueden ser maduros (recordando varios tipos de tejidos del adulto) o inmaduros (compartiendo características histológicas con los tejidos fetales o embrionarios). **En los varones prepuberales, los teratomas son benignos, mientras que la mayoría de los pospuberales son neoplasias malignas capaces de metastatizar, con independencia de si están compuestos por elementos maduros o inmaduros.**

En raras ocasiones, un teratoma puede originar un tumor de células no germinales, fenómeno que se denomina **teratoma con transformación maligna.** Algunas de las neoplasias que pueden surgir son carcinomas epidermoides, adenocarcinomas y distintos sarcomas. Estos tumores de células no germinales no responden a los tratamientos eficaces frente a los tumores de células germinales metastásicos (se comentan más adelante), de forma que la única opción curativa en estos casos es la resección quirúrgica.

Características clínicas

Los pacientes con neoplasias malignas testiculares de células germinales presentan, con mayor frecuencia, una masa testicular indolora que (a diferencia del aumento de tamaño, debido a un hidrocele) no es traslúcida. La biopsia de una neoplasia maligna testicular se asocia a riesgo de diseminación tumoral, que obligaría a la extirpación de la piel del escroto, además de a la orquiectomía. Por tanto, si consideramos su naturaleza maligna, el tratamiento habitual de una masa testicular sólida es la orquiectomía radical. Algunos tumores, especialmente las neoplasias malignas de células germinales no seminomatosas, pueden haber causado ya metástasis generalizadas en el momento del diagnóstico en ausencia de una lesión testicular palpable.

Los seminomas y tumores no seminomatosos difieren en su comportamiento y en su evolución clínica.

- Es frecuente que los *seminomas* se mantengan confinados en el testículo durante períodos prolongados y pueden alcanzar un tamaño considerable antes del diagnóstico. Las metástasis son más frecuentes en los ganglios ilíacos y paraaórticos, en particular en la región lumbar superior. Las metástasis hematógenas aparecen en fases avanzadas de la enfermedad.
- Las *neoplasias malignas de células germinales no seminomatosas* tienden a metastatizar antes, por vía tanto linfática como hematógena. Las metástasis hematógenas son más frecuentes en el hígado y en los pulmones. Las lesiones metastásicas pueden ser idénticas al tumor testicular primario o contener elementos de otras neoplasias de células germinales.

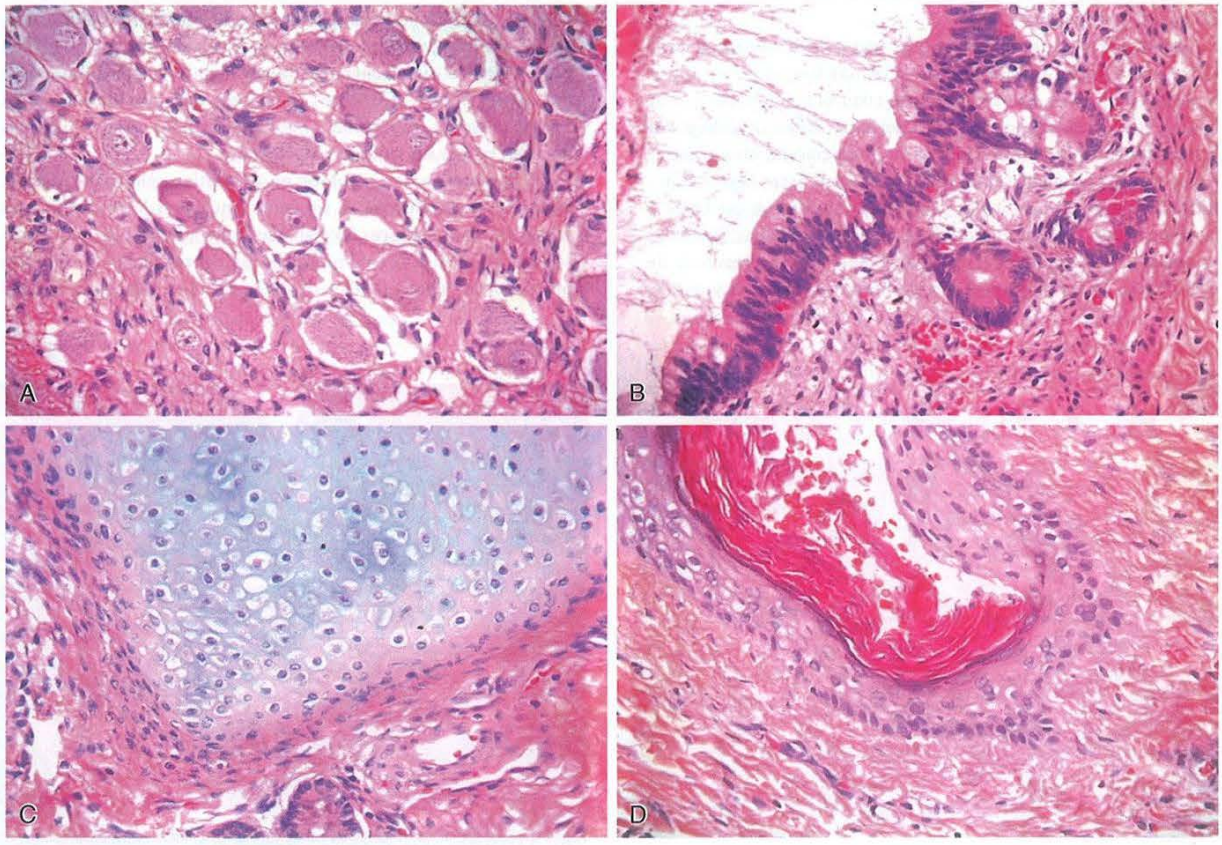


Figura 18.9 Teratoma. Los teratomas testiculares contienen células maduras de las líneas endodérmicas, mesodérmicas y ectodérmicas. (A a D) En cuatro campos diferentes de la misma muestra tumoral se pueden apreciar los elementos neurales (ectodermo) (A), glandulares (endodermo) (B), cartilaginosos (mesodermo) (C) y epiteliales escamosos (D).

booksmedicos.org

La valoración de los *marcadores tumorales* que secretan los tumores de células germinales es importante por dos aspectos. Esos marcadores (resumidos en la tabla 18.1 junto con las características clínicas y morfológicas más sobresalientes) son útiles para el diagnóstico y muy valiosos en el seguimiento de la respuesta de los tumores al tratamiento una vez que se ha confirmado el diagnóstico. La hCG siempre está aumentada en pacientes con coriocarcinoma y, como ya hemos comentado, también pueden estarlo mínimamente en presencia de otros tumores de células germinales que contengan células sincitiotrofoblásticas. El aumento de las cifras de AFP en el contexto de una neoplasia maligna testicular es indicativo de la presencia de un componente tumoral del saco vitelino. Las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH) se correlacionan con la carga tumoral.

El tratamiento de las neoplasias de células germinales testiculares es una historia de un notable éxito. Aunque se presentan aproximadamente 8.000 pacientes nuevos con cáncer de testículo en EE. UU. cada año, cabe esperar que menos de 400 de ellos fallezcan por la enfermedad. El seminoma, que es muy radiosensible y tiende a mantenerse localizado durante períodos de tiempo prolongados, tiene el mejor pronóstico. Más del 95% de los pacientes con enfermedad en estadios iniciales puede curarse. Entre los tumores de células germinales no seminomatosos, el subtipo histológico no influye en el tratamiento. Aproximadamente en el 90% de los casos se consigue la remisión completa con quimioterapia intensiva y la mayoría de los pacientes se curan. La excepción es el coriocarcinoma, que se asocia a mal pronóstico. Las recidivas, habitualmente en forma de metástasis a distancia, suelen presentarse en los primeros 2 años después del tratamiento en todos los tumores testiculares.

RESUMEN

TUMORES TESTICULARES

- Las neoplasias malignas testiculares son la causa más frecuente de aumento de tamaño indoloro de los testículos. Se presentan con mayor frecuencia sobre testículos con criptorquidia o con disgenesia testicular.
- Las células germinales son el origen del 95% de los tumores testiculares y el resto se desarrollan a partir de las células de Sertoli o Leydig. Los tumores de células germinales pueden estar compuestos por un patrón histológico «puro» único (60% de los casos) o mixto (40%).
- Los patrones histológicos más frecuentes entre los tumores de células germinales son el seminoma, el carcinoma embrionario, el tumor del saco vitelino, el coriocarcinoma y el teratoma. Los tumores mixtos contienen más de un elemento, principalmente un carcinoma embrionario, un teratoma y un tumor del saco vitelino.
- Clínicamente, los tumores testiculares de células germinales se dividen en dos grupos: seminomas y tumores no seminomatosos. Los primeros se mantienen confinados al testículo durante mucho tiempo y se diseminan, principalmente, hacia los ganglios paraaórticos; las metástasis a distancia son poco frecuentes. Los tumores no seminomatosos tienden a diseminarse en estadios más tempranos de la enfermedad, por vía tanto linfática como hematógena.
- La hCG se produce en las células sincitiotrofoblásticas y sus concentraciones siempre están aumentadas en los pacientes con coriocarcinomas y en presencia de seminomas que contienen células del sincitiotrofoblasto. Las cifras de AFP están elevadas cuando hay un componente de tumor del saco vitelino.

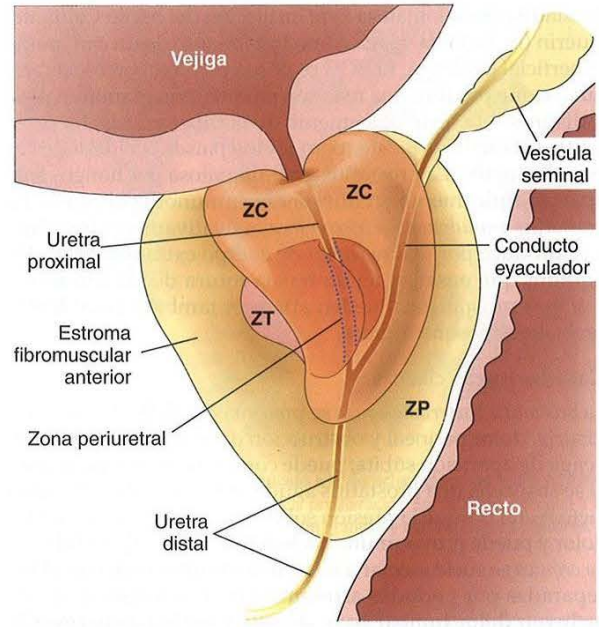


Figura 18.10 Próstata del adulto. La próstata normal contiene varias regiones diferenciadas, con una zona central (ZC), una zona periférica (ZP), una zona de transición (ZT) y una zona periuretral. La mayor parte de los carcinomas se originan en la porción glandular periférica del órgano, mientras que la hiperplasia nodular lo hace en las glándulas más centrales.

PRÓSTATA

La próstata se puede dividir en regiones diferenciadas por su biología, siendo las más importantes las zonas periférica y de transición (fig. 18.10). Los tipos de lesiones proliferativas son diferentes en cada región. Por ejemplo, la mayoría de las lesiones hiperplásicas se originan en la zona de transición interior, mientras que la mayor parte de los carcinomas (70-80%) tienen su origen en las zonas periféricas. En consecuencia, los carcinomas se suelen detectar mediante el tacto rectal, mientras que las hiperplasias tienen más probabilidad de ocasionar una obstrucción urinaria. La próstata normal contiene glándulas con dos capas de células, una capa de células basales aplanadas y una capa de células cilíndricas secretoras suprayacente. El estroma prostático circundante contiene una mezcla de músculo liso y tejido fibroso. La próstata resulta afectada por problemas infecciosos, inflamatorios, hiperplásicos y neoplásicos, de los que el cáncer de próstata es, con mucho, la entidad más importante en la clínica.

Prostatitis

Las prostatitis se dividen en tres categorías: 1) *prostatitis bacteriana aguda* (2-5% de los casos), causada por los mismos microorganismos que se asocian a otras infecciones urinarias agudas; 2) *prostatitis bacteriana crónica* (2-5% de los casos), causada también por uropatógenos habituales, y 3) *síndrome de dolor pélvico crónico* (90-95% de los casos). Estos se pueden dividir en casos inflamatorios, que se asocian a leucocitos en las secreciones prostáticas, y no inflamatorios, que no contienen leucocitos.

El diagnóstico de prostatitis no se basa en la biopsia, dado que los hallazgos histológicos no son específicos y la biopsia de una prostatitis infecciosa puede producir una sepsis. La excepción es la *prostatitis granulomatosa*, que puede provocar una induración de la próstata y que se biopsia para descartar un carcinoma. En EE. UU., la causa más frecuente de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

prostatitis granulomatosa es la instilación del bacilo Calmette-Guérin (BCG) en la vejiga como tratamiento de un carcinoma superficial de vejiga. El BCG es una cepa de tuberculosis atenuada, que produce una reacción inflamatoria granulomatosa indistinguible histológicamente de la tuberculosis. La prostatitis tuberculosa existe, pero en los países occidentales es poco frecuente. La prostatitis granulomatosa por hongos solo aparece típicamente en huéspedes inmunodeprimidos. La *prostatitis granulomatosa inespecífica* es relativamente frecuente y se produce por una reacción de cuerpo extraño frente a los líquidos que pasan al tejido tras la rotura de los conductos y ácinos prostáticos. Pueden aparecer también granulomas prostáticos posquirúrgicos.

Características clínicas

La *prostatitis bacteriana aguda* se presenta con fiebre, escalofríos, disuria, dolor perineal y obstrucción del tracto de salida de la vejiga de aparición súbita; puede complicarse por una sepsis. Si se sospecha una prostatitis aguda, estará contraindicado el tacto rectal porque la presión sobre la próstata causa extremo dolor y puede provocar una bacteriemia. La *prostatitis bacteriana crónica* se suele asociar a infecciones urinarias de repetición separadas por períodos asintomáticos. Las manifestaciones incluyen dolor lumbar bajo, disuria y molestias perineales y suprapúbicas. La prostatitis bacteriana aguda y crónica se trata con antibióticos. El *síndrome de dolor pélvico crónico* se caracteriza por dolor crónico limitado a la región perineal y suprapúbica y el pene. Un dato relevante es el dolor durante o después de la eyaculación. La etiología no está clara y se trata de un diagnóstico de exclusión; de hecho, ni siquiera está claro si el dolor se relaciona con una alteración prostática. El tratamiento del síndrome de dolor pélvico crónico es empírico y depende de la naturaleza de los síntomas.

RESUMEN

PROSTATITIS

- La prostatitis bacteriana puede ser aguda o crónica. El microorganismo responsable normalmente es *Escherichia coli* u otro bacilo gramnegativo.
- A pesar de compartir la sintomatología con la prostatitis bacteriana crónica, el síndrome de dolor pélvico crónico es de etiología desconocida y difícil de tratar.
- La prostatitis granulomatosa puede ser infecciosa (p. ej., tras el tratamiento con el BCG) o no infecciosa.

Hiperplasia benigna de próstata

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una causa extremadamente frecuente de aumento de tamaño de la próstata por proliferación de elementos estromales y glandulares. Afecta a un número importante de hombres a los 40 años y su frecuencia aumenta de forma progresiva en edades posteriores, hasta llegar al 90% en la octava década. El aumento de tamaño de la próstata en los hombres con HBP es una causa importante de obstrucción urinaria.

Aunque la causa de la HBP se comprende de forma incompleta, el crecimiento excesivo dependiente de andrógenos de los elementos estromales y glandulares juega un papel central. La HBP no se produce en hombres que fueron castrados antes del inicio de la pubertad o en caso de enfermedades genéticas con bloqueo de la actividad de los andrógenos. La dihidrotestosterona (DHT), el mediador final del crecimiento de la próstata, es sintetizada en ella a partir de la testosterona circulante por la acción de la enzima *5α-reductasa de tipo 2*. La DHT se une a los receptores de andrógenos del núcleo, que regulan la expresión de genes que apoyan el crecimiento y la supervivencia del epitelio y las células estromales de la próstata. Aunque la testosterona también se puede unir a los receptores de andrógenos y estimular el crecimiento, la DHT es 10 veces más potente.

MORFOLOGÍA

La HBP se produce prácticamente siempre en la zona de transición interna de la próstata. Se aprecia un aumento de tamaño de la parte afectada, que habitualmente pesa 60-100 g, y contiene muchos nódulos bien delimitados que hacen protrusión en la superficie de corte (fig. 18.11). Los nódulos pueden parecer sólidos o contienen espacios quísticos que corresponderían a glándulas dilatadas. Los nódulos hiperplásicos comprimen la uretra, convirtiéndola, a menudo, en una hendidura estrecha. En algunos casos, los elementos glandulares y estromales hiperplásicos que se encuentran inmediatamente bajo el epitelio de la zona proximal de la uretra prostática se proyectan hacia la luz vesical a modo de una masa pediculada y producen una obstrucción uretral por un mecanismo valvular.

Microscópicamente, los nódulos hiperplásicos están formados por proporciones variables de elementos glandulares en proliferación y estroma fibromuscular. Las glándulas hiperplásicas están revestidas por células epiteliales cilíndricas altas y una capa periférica de células basales aplanadas (fig. 18.12). Con frecuencia, la luz glandular contiene un material de secreción proteináceo laminado, conocido como cuerpos amiláceos.

Características clínicas

Como la HBP afecta preferentemente a las porciones interiores de la próstata, las manifestaciones más frecuentes están relacionadas con la obstrucción de la vía urinaria baja, a menudo en forma de dificultad para comenzar la micción

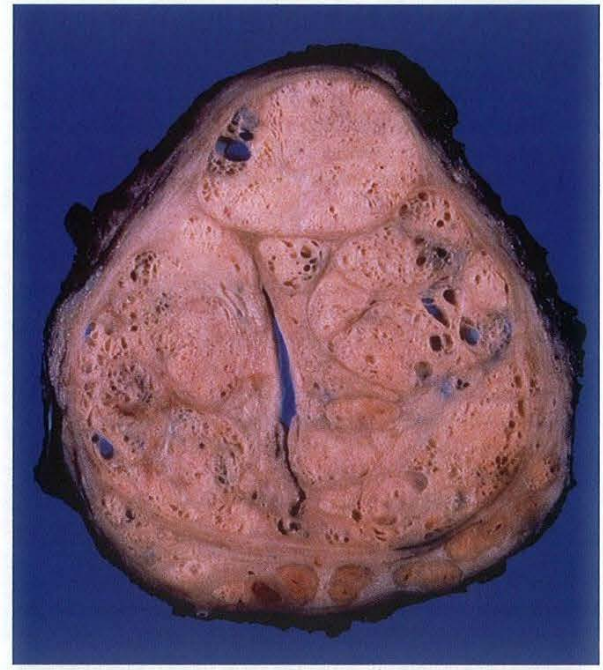


Figura 18.11 Hiperplasia nodular prostática. Los nódulos bien definidos comprimen la uretra, cuya luz queda convertida en una hendidura.

booksmedicos.org

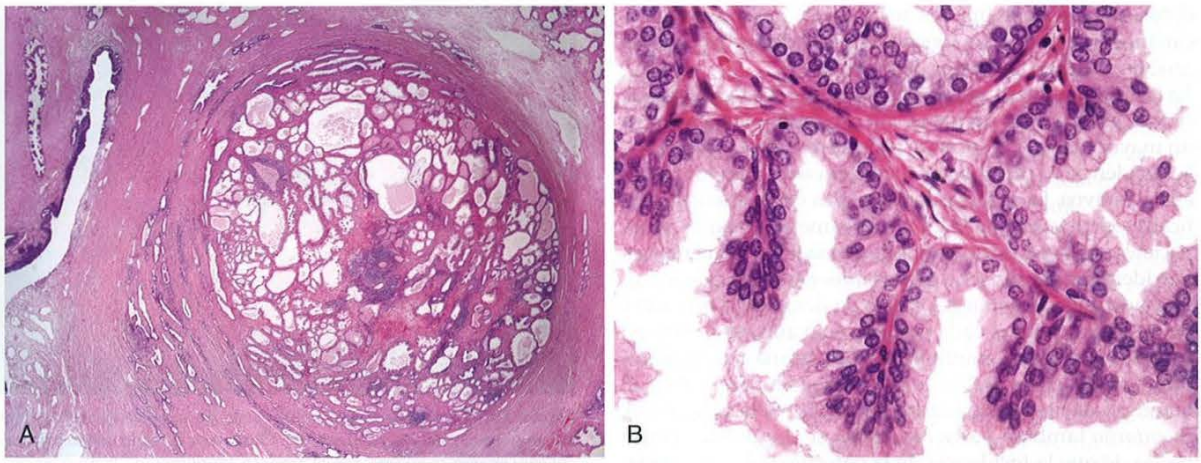


Figura 18.12 Hiperplasia nodular prostática. (A) Microfotografía de bajo aumento que muestra un nódulo bien delimitado a la derecha del campo y una porción de la uretra que se ve a la izquierda. En otros casos de hiperplasia nodular, la nodularidad se debe predominantemente a la proliferación del estroma más que a la proliferación glandular. (B) Microfotografía de gran aumento que muestra la morfología de las glándulas hiperplásicas, que son grandes y con repliegues papilares.

(vacilación urinaria) e interrupción intermitente del chorro urinario durante la misma. Esos síntomas suelen acompañarse de urgencia miccional, polaquiuria y nicturia, todas ellas indicativas de la presencia de irritación vesical. Las manifestaciones clínicas de la hiperplasia prostática se producen solo en un 10% de los hombres con evidencia anatomopatológica de HBP. La presencia de orina residual en la vejiga por la obstrucción crónica aumenta el riesgo de presentar infecciones urinarias. En algunos hombres afectados, la HBP provoca obstrucción urinaria completa con la consecuente distensión dolorosa de la vejiga y, en ausencia del tratamiento adecuado, hidronefrosis (v. capítulo 14). El tratamiento inicial es farmacológico, con fármacos selectivos que inhiben la formación de DHT a partir de la testosterona (como los inhibidores de la 5α-reductasa) o que relajan el músculo liso mediante el bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos. Algunas técnicas quirúrgicas se reservan para los casos sintomáticos graves que son resistentes al tratamiento médico.

RESUMEN

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

- La HBP se caracteriza por la proliferación de elementos estromales y glandulares benignos. La DHT, un andrógeno derivado de la testosterona, es un estímulo hormonal principal para la proliferación.
- La HBP se origina en la zona de transición periuretral. Los nódulos hiperplásicos presentan proporciones variables de estroma y glándulas. Las glándulas hiperplásicas están revestidas por dos capas celulares: una interna, cilíndrica, y otra externa, formada por células basales aplanadas.
- Los hallazgos clínicos son consecuencia de la obstrucción de la vía urinaria e incluyen vacilación miccional, urgencia, nicturia y chorro urinario escaso. La obstrucción crónica predispone a las infecciones urinarias de repetición.

Carcinoma de próstata

El adenocarcinoma de próstata es la forma más frecuente de cáncer en los hombres, responsable del 27% de los cánceres en EE. UU. en 2014. Es infrecuente antes de los 50 años. Durante las últimas décadas, la mortalidad por cáncer de próstata se ha reducido de forma significativa y actualmente solo provoca un 10% de todas las muertes por cáncer en EE. UU.

Esta mortalidad relativamente baja de los hombres con cáncer de próstata depende en parte de un aumento de la detección de la enfermedad por la detección selectiva (se comenta más adelante), aunque se discute la eficacia de este programa para salvar vidas. Esta aparente paradoja está relacionada con la amplia variación de la evolución natural del cáncer de próstata, desde una forma agresiva y rápidamente mortal a otra de baja actividad y sin trascendencia clínica. De hecho, el carcinoma de próstata constituye un hallazgo casual frecuente en las autopsias de hombres que fallecen por otras causas, y muchos de ellos mueren «con» cáncer de próstata más que «por» presentar esta enfermedad. Actualmente, no es posible identificar con certeza los tumores que se comportarán como «malos», por tanto, aunque es indudable que se salvarán algunas vidas mediante la detección y el tratamiento precoz de su cáncer de próstata, es igualmente cierto que otros serán «curados» de tumores que no habrían tenido consecuencias clínicas.

Patogenia

Según los estudios clínicos y experimentales, los andrógenos, la herencia, los factores medioambientales y las mutaciones somáticas adquiridas son los factores implicados en la patogenia y la progresión del cáncer de próstata.

- Los *andrógenos* tienen una importancia esencial. El cáncer de próstata no se desarrolla en hombres que fueron castrados antes de la pubertad, lo que indica que, de alguna manera, los andrógenos proporcionan el «terreno», el contexto celular, en el que se desarrollará el cáncer de próstata. Esta dependencia de los andrógenos se extiende hasta los cánceres establecidos, que a menudo involucionan durante un tiempo en respuesta a la castración quirúrgica o química. Es destacable que *los tumores que resisten al tratamiento con antiandrógenos suelen adquirir amplificaciones o mutaciones en el gen del receptor de andrógenos, que permiten a dichos receptores activar la expresión de los genes diana a pesar del tratamiento.* En consecuencia, la recidiva de los tumores en presencia de tratamientos con antiandrógenos sigue dependiendo de los productos génicos regulados por los receptores de andrógenos para su crecimiento y supervivencia. No obstante, aunque el cáncer de próstata depende de los andrógenos para su supervivencia, igual que la próstata normal, no hay

booksmedicos.org

datos que indiquen que los andrógenos desencadenen la carcinogenia ni que las concentraciones de andrógenos se asocien al riesgo de cáncer de próstata.

- La *herencia* también contribuye, dado que los familiares de primer grado de los pacientes con cáncer de próstata tienen un mayor riesgo. El cáncer de próstata es raro en asiáticos y su incidencia es máxima en afroamericanos y en los países escandinavos. La enfermedad agresiva clínicamente significativa es más frecuente en los afroamericanos que en los pacientes blancos. Los estudios de asociación pangenómicos han identificado una serie de variantes genéticas que se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata. Aunque cada variante solo aumenta el riesgo un poco, el efecto es multiplicativo, de forma que los hombres con múltiples alelos de riesgo pueden tener hasta el quíntuple de riesgo en comparación con la población general.
- El *entorno* también participa, como se demuestra por el hecho de que la incidencia de la enfermedad aumenta en los inmigrantes japoneses de EE. UU. (aunque no hasta el nivel observado en los estadounidenses nativos). Además, la incidencia del cáncer de próstata clínicamente significativo está aumentando en Asia a medida que la dieta asiática se va occidentalizando. No obstante, aún desconocemos la relación entre los componentes específicos de la dieta y el riesgo de cáncer de próstata.
- Las *aberraciones genéticas adquiridas*, como sucede en otros cánceres, son los verdaderos responsables de la transformación celular. En los tumores primarios, existen frecuentes variaciones en el número de copias en regiones cromosómicas específicas y reordenamientos génicos. Los reordenamientos génicos más frecuentes en el cáncer de próstata generan genes de fusión que contienen el promotor regulado por andrógenos del gen *TMPRSS2* y la secuencia de codificación de los factores de transcripción de la familia *ETS*. **Se encuentran genes de fusión *TMPRSS2-ETS* en aproximadamente un 40-60% de los cánceres de próstata de las poblaciones blancas y se producen en fases relativamente precoces de la oncogenia.** Es importante observar que la prevalencia de estos reordenamientos es inferior en los afroamericanos y otros grupos étnicos. Otras mutaciones determinan con frecuencia la activación de la vía de transmisión de señales PI3K/AKT (v. capítulo 6); las más frecuentes de ellas son las mutaciones con pérdida de función del supresor de tumor PTEN, que actúa como un freno para la actividad de PI3K.

MORFOLOGÍA

Normalmente, los carcinomas que se detectan clínicamente no son visibles macroscópicamente. Las lesiones más avanzadas aparecen como lesiones blancas o grises, firmes, y con bordes mal definidos que infiltran la glándula adyacente (fig. 18.13).

La mayoría de los cánceres de próstata son **adenocarcinomas moderadamente diferenciados** que producen glándulas bien definidas. Estas son menores que las glándulas benignas y están revestidas por una capa uniforme simple de epitelio cúbico o cilíndrico bajo y no están rodeadas por la capa de células basales presente en las glándulas benignas. Una diferencia evidente con las glándulas benignas es que las malignas aparecen densamente agregadas y, típicamente, carecen de ramificaciones y repliegues papilares. El citoplasma de las células tumorales varía de pálido o transparente (como en las glándulas benignas) a claramente anfófilo (morado oscuro). Los núcleos están aumentados de tamaño y a menudo contienen uno o más nucléolos prominentes (fig. 18.14). Es habitual ver alguna variación en el tamaño y forma del núcleo, pero, en general, el pleomorfismo no es importante. Las figuras mitóticas son escasas. Al aumentar el grado de malignidad, se aprecian estructuras glandulares irregulares o deshilachadas, glándulas cribiformes, sábanas de células o células aisladas infiltrantes. Aproximadamente en el 80% de los casos, el tejido prostático extraído del carcinoma también alberga lesiones supuestamente precursoras denominadas *neoplasias intraepiteliales prostáticas de alto grado (PIN-AG)*. Muchos de los cambios moleculares presentes en los cánceres infiltrantes se encuentran también en el PIN-AG.

Figura 18.13 Adenocarcinoma de próstata. Se ve tejido carcinomatoso en la cara posterior *(abajo a la izquierda)*. Obsérvese el tejido sólido más blanco del cáncer, que contrasta con el aspecto esponjoso de la zona periférica benigna en el otro lado.

El cáncer de próstata se clasifica utilizando el **sistema de Gleason,** creado en 1967 y actualizado en 2014. Según este sistema, el cáncer de próstata se clasifica en cinco grados en función de los patrones de diferenciación glandular. El grado 1 representa los tumores mejor diferenciados y el grado 5 se refiere a la ausencia de diferenciación glandular. La mayor parte de los tumores corresponden a los patrones 3, 4 o 5. Dado que la mayoría de los tumores contienen más de un patrón, se asigna un grado principal al patrón dominante y un grado secundario al siguiente patrón en frecuencia. Después, ambos grados numéricos se suman para obtener la puntuación de Gleason combinada. Los tumores que solo tienen un patrón son tratados como si sus grados principal y secundario fueran el mismo y, por tanto, el número se multiplica por dos. En consecuencia, los tumores más diferenciados tienen una puntuación Gleason de 2 (1 + 1), y los menos diferenciados, de 10 (5 + 5). El nuevo sistema de gradación basado en el patrón glandular ha sido recientemente aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) inicialmente para usarlo combinado con el sistema de Gleason; este sistema oscila entre 1 (pronóstico excelente) y 5 (mal pronóstico).

Características clínicas

En EE. UU., la mayoría de los cánceres de próstata son lesiones asintomáticas pequeñas y no palpables, que se descubren mediante una biopsia con aguja realizada para estudiar la elevación de la concentración del antígeno prostático específico (PSA) (descrito más adelante). Aproximadamente un 70-80% de los cánceres de próstata se originan en la parte externa (periférica) de la glándula y un subgrupo de los mismos se pueden palpar como nódulos duros e irregulares en el tacto rectal. Una minoría de los carcinomas se descubren de forma inesperada durante el estudio histológico de una muestra de tejido prostático resecado mediante resección transuretral por una HBP. Dada la localización periférica, es menos probable que el cáncer de próstata cause obstrucción uretral en etapas iniciales respecto a la HBP. Los cánceres localmente

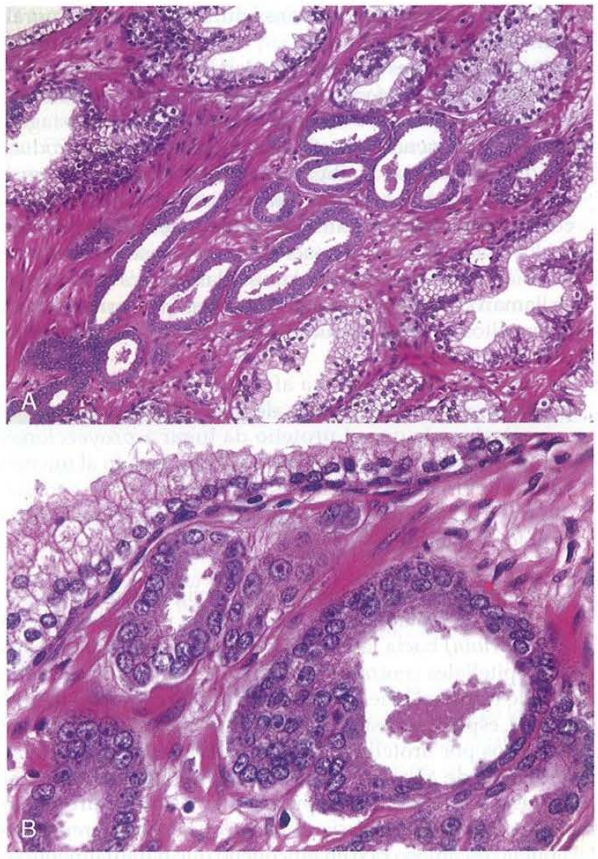


Figura 18.14 (A) Adenocarcinoma de próstata que muestra glándulas pequeñas apiñadas entre otras glándulas benignas, más grandes. (B) A mayor aumento se ven varias glándulas malignas pequeñas con núcleos aumentados de tamaño, nucléolos prominentes y citoplasma oscuro, en comparación con una glándula benigna más grande *(arriba)*.

avanzados a menudo infiltran las vesículas seminales y las zonas periuretrales de la próstata, y pueden invadir los tejidos blandos adyacentes, la pared de la vejiga urinaria o (con menor frecuencia) el recto. Las metástasis óseas, en particular en el esqueleto axial, son frecuentes en la enfermedad avanzada y normalmente provocan lesiones osteoblásticas (productoras de hueso) que se pueden detectar en las *gammagrafías óseas*.

La determinación del PSA es la prueba más empleada para diagnosticar y tratar el cáncer de próstata, pero adolece de una serie de limitaciones. El PSA es un producto del epitelio prostático y normalmente se secreta en el semen. Aunque la detección selectiva de PSA permite detectar los cánceres de próstata en fases precoces de su evolución, los estudios sobre la evolución natural de la enfermedad (los denominados «estudios de esperar y ver») han confirmado que muchos cánceres de próstata no tienen repercusión clínica y no precisan tratamiento, incluso durante décadas. El sobretratamiento de estos cánceres indolentes puede provocar una morbilidad significativa, sobre todo disfunción eréctil e incontinencia. Una segunda limitación del PSA como biomarcador es que no es específico del cáncer. La HBP, la prostatitis, el infarto prostático, la instrumentación prostática y la eyaculación pueden aumentar las concentraciones de PSA sérico. Por el contrario, entre un 20 y un 40% de los pacientes con un cáncer limitado a la próstata tienen concentraciones de PSA por debajo de los puntos de corte empleados para identificar a los pacientes con probabilidad de tener un cáncer de próstata.

Dados estos problemas, la determinación de PSA como prueba de detección selectiva se está replanteando. Por el contrario, cuando ya se ha diagnosticado el cáncer, las determinaciones de PSA seriadas tienen gran utilidad para valorar la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, el aumento de la concentración de PSA después de la prostatectomía radical o la radioterapia para la enfermedad localizada es indicativo de una enfermedad recidivante o diseminada.

Los tratamientos más frecuentes del cáncer de próstata localizado clínicamente son la prostatectomía radical y la radioterapia. El pronóstico tras la prostatectomía radical se basa en el estadio anatomopatológico, en que los márgenes de resección de la pieza estén libres de afectación y en el grado de Gleason. El grado de Gleason, el estadio clínico y el PSA sérico son importantes factores predictivos de la evolución después de la radioterapia. Como muchos cánceres de próstata siguen una evolución poco activa, el seguimiento activo («vigilancia expectante») es un procedimiento adecuado en los hombres mayores, en pacientes con enfermedad asociada significativa o incluso en algunos sujetos más jóvenes con una cifra de PSA sérico baja y cánceres pequeños de grado bajo. El carcinoma metastásico avanzado se trata mediante privación de andrógenos con orquiectomía o administración de agonistas sintéticos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Además, existen muchos tratamientos novedosos que reducen la síntesis de andrógenos o la transmisión de señales en el carcinoma de próstata metastásico. Aunque el tratamiento con antiandrógenos induce remisiones, aparecen de forma casi invariable clones independiente de los andrógenos, que provocan una progresión rápida de la enfermedad y la muerte del paciente. Como se comentó anteriormente, estos clones mutantes siguen expresando en general muchos de los genes que aparecen en la próstata normal dependiente de los andrógenos, lo que sugiere que aparecen mecanismos que reactivan la transmisión de señales androgénicas, incluso en una situación con tratamiento de privación de andrógenos.

RESUMEN

CARCINOMA DE PRÓSTATA

- El carcinoma de próstata es un cáncer frecuente en ancianos de 65 a 75 años.
- Los carcinomas de próstata van desde lesiones indolentes que nunca producen daños a tumores agresivos mortales, que son más frecuentes en afroamericanos.
- Las mutaciones adquiridas más frecuentes en los carcinomas de próstata generan genes de fusión *TMPRSS2-ETS* o fomentan la transmisión de señales PI3K/AKT, lo que promociona el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales.
- Los carcinomas de próstata suelen originarse en la zona periférica más externa de la glándula y se pueden palpar en el tacto rectal.
- La gradación del cáncer de próstata con el sistema de Gleason se correlaciona con el estadio anatomopatológico y el pronóstico.
- La determinación de la concentración de PSA sérico es una herramienta de detección selectiva del cáncer discutida, aunque tiene clara utilidad para la monitorización del cáncer progresivo o recidivante.

URÉTER, VEJIGA URINARIA Y URETRA

La pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra se revisten por un epitelio transicional especializado multiestratificado, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se llama urotelio. Debajo de la mucosa se encuentra la lámina propia y, todavía más profundo, la muscular propia (músculo detrusor), que conforma la pared vesical. Los trastornos con importancia clínica que afectan a estos órganos incluyen malformaciones congénitas, enfermedades infecciosas e inflamatorias de otro tipo y neoplasias.

Uréter

Los trastornos ureterales son poco frecuentes e incluyen malformaciones congénitas, neoplasias y procesos reactivos. Algunos merecen un comentario:

- Obstrucción de la unión *ureteropélvica* (UUP), un trastorno congénito, que produce hidronefrosis. Suele debutar en la infancia o la lactancia y es mucho más frecuente en los niños que en las niñas. Es la causa más frecuente de hidronefrosis en lactantes y niños.
- Los tumores *malignos* del uréter se parecen morfológicamente a los originados en la pelvis renal, los cálices y la vejiga (comentados más adelante). La mayoría son carcinomas uroteliales.
- La *fibrosis retroperitoneal* es una causa infrecuente de estenosis del uréter e incluso de obstrucción del mismo y se caracteriza por un proceso inflamatorio proliferativo, que atrapa las estructuras retroperitoneales y produce hidronefrosis. El trastorno debuta en pacientes de mediana edad o ancianos. Al menos un porcentaje de estos casos se consideran parte de la enfermedad relacionada con IgG4, caracterizada por lesiones fibroinflamatorias ricas en células plasmáticas secretoras de IgG4 (v. capítulo 5). Otros casos se asocian a exposiciones a fármacos (derivados de ergotamina, bloqueantes adrenérgicos), radiación, infección, antecedentes de cirugía o enfermedades malignas (linfomas, carcinomas de la vía urinaria). Sin embargo, en la mayor parte de los casos no se identifica ninguna causa evidente y se consideran idiopáticos o primarios (enfermedad de Ormond).

Vejiga urinaria

Afecciones no neoplásicas

Un *divertículo* de vejiga, o vesical, consiste en una evaginación a modo de bolsa desde la pared vesical. Los divertículos pueden ser congénitos, pero con mayor frecuencia son lesiones adquiridas que se desarrollan como consecuencia de la obstrucción uretral persistente causada, por ejemplo, por la HBP. Aunque la mayor parte de los divertículos son pequeños y asintomáticos, en ocasiones provocan estasis urinaria y predisponen a las infecciones urinarias de repetición y la formación de cálculos vesicales.

La *cistitis* puede adoptar muchas formas:

- La *cistitis bacteriana* es frecuente, sobre todo en mujeres. Los agentes más frecuentes son las bacterias coliformes.
- La *cistitis hemorrágica* puede aparecer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos quimioterápicos citotóxicos, como ciclofosfamida, y en ocasiones complican la infección por adenovirus.
- La *cistitis intersticial* produce el síndrome de dolor pélvico crónico, típicamente en mujeres. Se caracteriza por un dolor suprapúbico que aumenta cuando la vejiga está llena y se alivia al orinar, lo que determina que los pacientes orinen con mucha frecuencia tanto de día como de noche. Otros síntomas incluyen urgencia, hematuria y disuria. Los hallazgos cistoscópicos son inespecíficos e incluyen hemorragias petequiales. Hasta un 50% de los pacientes experimentan una remisión espontánea. En las fases avanzadas del proceso, puede aparecer una fibrosis transmural, con una contracción vesical.
- La *malacoplaquia* es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, que suele afectar a la vejiga. Se debe a defectos en la función fagocítica o de degradación de los macrófagos. Como consecuencia de este defecto, se acumulan productos de las bacterias no digeridos dentro de los fagosomas distendidos, que se observan en los cortes histológicos como un material granular abundante en el citoplasma de los macrófagos. Los macrófagos anormales contienen también unas concreciones laminadas mineralizadas, que se llaman *cuerpos de Michaelis-Gutmann*, que corresponden a depósitos de sales de calcio en los lisosomas aumentados de tamaño.
- La *cistitis polipoidea* es una afección inflamatoria que se produce como consecuencia de la irritación de la mucosa vesical, en la que el urotelio da lugar a proyecciones polipoideas amplias de aspecto bulboso debido al intenso edema submucoso. La cistitis polipoidea puede confundirse con el carcinoma urotelial papilar, tanto clínica como histológicamente.

El epitelio transicional que reviste la vejiga puede presentar varios tipos de metaplasia. A veces crecen nidos de urotelio *(nidos de Brunn)* hacia la lámina propia, y es posible que las células epiteliales centrales se diferencien en grado variable formando un revestimiento epitelial cúbico o cilíndrico *(cistitis glandular)*, espacios quísticos llenos de un líquido transparente y revestidos por urotelio aplanado *(cistitis quística)* o células caliciformes de aspecto similar al de la mucosa intestinal *(metaplasia intestinal)*. En respuesta a la lesión, el urotelio a menudo sufre una *metaplasia escamosa*, que debe diferenciarse del epitelio escamoso rico en glucógeno que habitualmente se encuentra en el trígono de las mujeres.

Neoplasias malignas

El cáncer de vejiga es responsable aproximadamente del 5% de los cánceres y del 3% de las muertes por cáncer en EE. UU. La inmensa mayoría de los cánceres de vejiga (95-97% en EE. UU.; 60-90% en África) son carcinomas uroteliales. Los carcinomas epidermoides representan aproximadamente un 3-7% de los carcinomas vesicales en EE. UU., pero son mucho más frecuentes en países como Egipto, donde la esquistosomiasis urinaria es endémica. Los adenocarcinomas vesicales son infrecuentes. Los carcinomas de vejiga son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, en los países industrializados que en las naciones en vías de desarrollo, en las zonas urbanas que en las rurales y en blancos que en afroamericanos. Aproximadamente un 80% de los pacientes tienen entre 50 y 80 años.

Patogenia

Los factores ambientales son importantes en la patogenia de los carcinomas uroteliales e incluyen *el tabaco, diversos carcinógenos profesionales y los antecedentes de exposición a ciclofosfamida o radioterapia*. Se sabe que los antecedentes familiares de carcinoma vesical son un factor de riesgo. El carcinoma epidermoide se relaciona con las infecciones por *Schistosoma haematobium* en las regiones donde es endémica. Los cánceres que aparecen en pacientes con infecciones por esquistosomas se originan sobre una base de inflamación crónica, que supone una «tierra fértil» para el desarrollo de una serie de cánceres como ya se ha comentado (v. capítulo 6).

Se han identificado alteraciones genéticas adquiridas en el carcinoma urotelial. A partir de estas observaciones se ha propuesto un modelo de la carcinogenia vesical, en el que

booksmedicos.org

el tumor se inicia por deleciones en los genes supresores de tumores de 9p y 9q, que permiten la aparición de los tumores papilares superficiales. Estas lesiones luego adquieren mutaciones de *TP53* y progresan a la enfermedad infiltrante. Una segunda vía, que posiblemente se inicia por mutaciones de *TP53*, provoca, en primer lugar, un carcinoma *in situ* y, luego, con la pérdida de genes del cromosoma 9, avanza a la infiltración. Otras alteraciones genéticas en los tumores superficiales incluyen mutaciones de las telomerasas y también mutaciones del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3) y componentes de las vías RAS y PI3K/AKT. Los tumores que infiltran la capa muscular suelen tener mutaciones de *TP53* y *RB* (v. capítulo 6).

MORFOLOGÍA

Se reconocen dos lesiones precursoras distintas para el carcinoma urotelial infiltrante (fig. 18.15). La más frecuente de ellas es el carcinoma papilar no infiltrante (fig. 18.16) y la otra es el carcinoma *in situ* (CIS), que se comenta más adelante. Aproximadamente en la mitad de los casos de carcinoma vesical infiltrante no se encuentra ninguna lesión precursora y se asume que en ellos la lesión es sobrecrecida por el componente infiltrante de alto grado.

El factor pronóstico más importante de las neoplasias uroteliales papilares no infiltrantes es el grado, que depende de los rasgos arquitecturales y citológicos. Como se muestra en la tabla 18.2, el sistema de gradación subclasifica estos tumores en: **1) papiloma; 2) neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM); 3) carcinoma urotelial papilar de bajo grado, y 4) carcinoma urotelial papilar de alto grado** (fig. 18.17). Estas neoplasias papilares exofíticas deben distinguirse de los **papilomas uroteliales invertidos,** que son totalmente benignos y no se asocian a un aumento del riesgo de carcinoma.

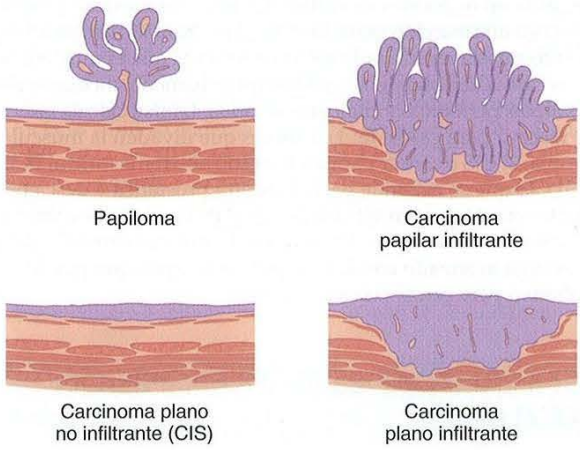


Figura 18.15 Patrones morfológicos de la neoplasia urotelial.

Figura 18.16 Imagen cistoscópica de un tumor urotelial papilar con aspecto coraliforme dentro de la vejiga.

El CIS se define por la presencia de células de aspecto francamente maligno en un urotelio plano (fig. 18.18). Igual que sucede en los carcinomas uroteliales papilares de alto grado, las células tumorales del CIS no son cohesivas y se eliminan por la orina, donde se detectan en la citología. El CIS suele ser multifocal y en ocasiones afecta la mayor parte de la superficie vesical o se extiende a los uréteres y la uretra. Sin tratamiento, un 50-75% de los CIS evolucionan a un carcinoma infiltrante.

El carcinoma urotelial infiltrante asociado al carcinoma urotelial papilar (en general de alto grado) o al CIS puede infiltrar en superficie la lámina propia o alcanzar en profundidad el músculo subyacente. **La magnitud de la infiltración y la diseminación (estadificación) en el momento del diagnóstico inicial son los factores pronósticos más importantes.** Casi todos los carcinomas uroteliales infiltrantes son de alto grado.

El carcinoma epidermoide de vejiga muestra típicamente una queratinización extensa y casi siempre se asocia a irritación vesical crónica e infecciones. Los adenocarcinomas de vejiga son iguales histológicamente a cualquier adenocarcinoma digestivo. Algunos se originan a partir de restos del uraco en la cúpula vesical o se asocian a metaplasia intestinal extensa.

Tabla 18.2 Neoplasias malignas papilares uroteliales no infiltrantes

Neoplasia maligna	Recidiva	Infiltración coexistente	Progresión	Muerte
Papiloma	Poco frecuente	No	Poco frecuente*	No
NUPBPM	30%	No	2%	No
CUPBG	45%	< 10%	8-10%	2-3%
CUPAG	45%	Hasta el 80%	30%	20%

*Se han descrito casos poco frecuentes de progresión en pacientes inmunodeprimidos.
CUPAG, carcinoma urotelial papilar de alto grado; *CUPBG*, carcinoma urotelial papilar de bajo grado; *NUPBPM*, neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

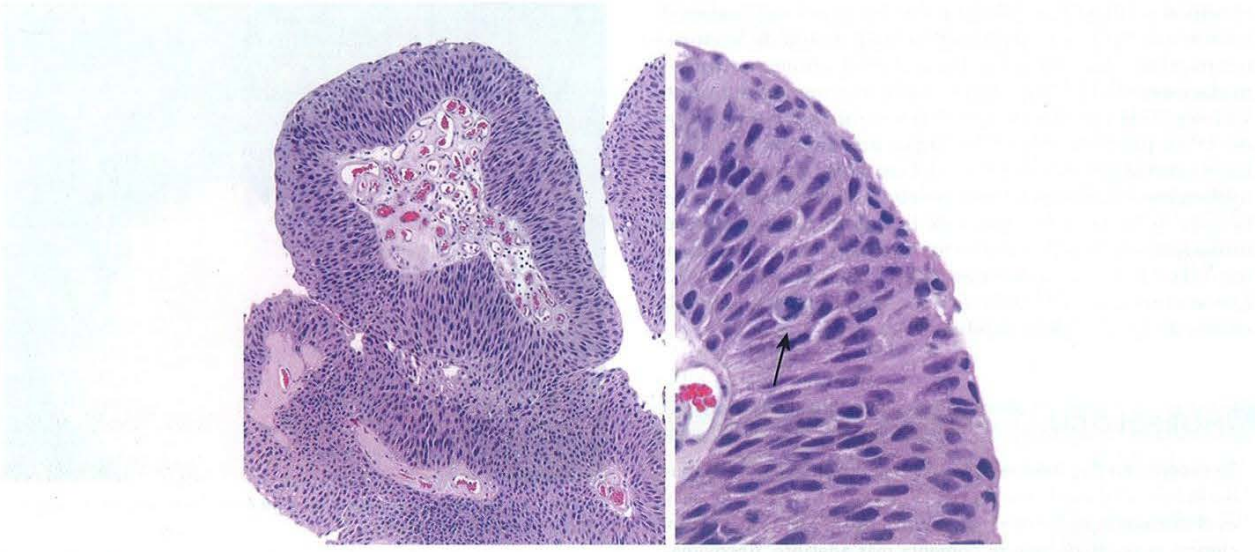


Figura 18.17 Carcinoma urotelial papilar no infiltrante de bajo grado. A mayor aumento *(derecha)* se muestran núcleos ligeramente irregulares con figuras mitóticas dispersas *(flecha)*.

Características clínicas

Los tumores vesicales se presentan con mayor frecuencia con *hematuria indolora*. Los pacientes con tumores uroteliales, con independencia de su grado, tienden a desarrollar tumores nuevos después de la escisión y en la recidiva pueden presentar un grado más alto. El riesgo de recidiva está relacionado con varios factores, como el tamaño del tumor, el estadio, el grado, la multifocalidad, el índice mitótico y la displasia y/o CIS asociados en la mucosa circundante. Muchos tumores recidivantes se originan en localizaciones distintas de aquellas de la lesión original, a pesar de que comparten las mismas anomalías clonales que las que tenía el tumor inicial. En consecuencia, se trata de recidivas verdaderas que se desarrollan por la diseminación e implantación de las células tumorales originales en lugares nuevos. **Mientras que los carcinomas uroteliales papilares de alto grado se asocian con frecuencia a un carcinoma urotelial invasivo simultáneo o posterior, a menudo se produce la recidiva de neoplasias malignas uroteliales papilares de grado más bajo, pero raras veces son infiltrantes** (v. tabla 18.2).

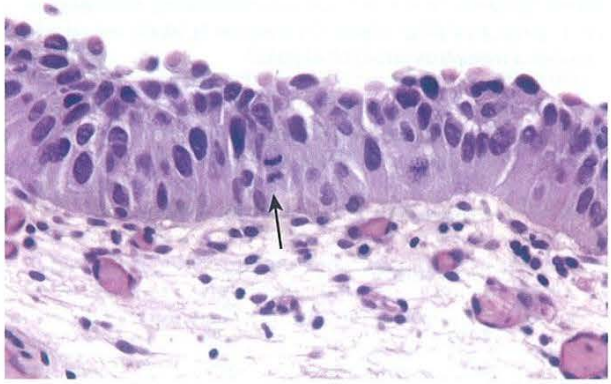


Figura 18.18 Carcinoma *in situ* (CIS) con núcleos hipercromáticos aumentados de tamaño y una figura mitótica *(flecha)*.

El tratamiento del cáncer de vejiga depende del grado y del estadio del tumor, así como de si la lesión es plana o papilar. En los tumores papilares pequeños localizados que no son de alto grado, la resección transuretral es suficiente tanto para establecer el diagnóstico como para realizar el tratamiento. Los pacientes que presentan tumores con un alto riesgo de recidiva o progresión reciben típicamente inmunoterapia tópica mediante instilación intravesical de una cepa atenuada del bacilo tuberculoso, que se llama *bacilo de Calmette-Guérin (BCG)*, seguida en ocasiones de quimioterapia intravesical. El BCG provoca una reacción granulomatosa que también desencadena una respuesta inmunitaria antitumoral local que es muy eficaz. La recidiva tumoral debe vigilarse estrechamente mediante cistoscopias periódicas y citologías en orina. La cistectomía radical se reserva para casos de: 1) tumores que invaden la muscular propia; 2) CIS o cáncer papilar de grado alto refractario al BCG, y 3) CIS que se extiende hacia la uretra prostática y desciende por los conductos prostáticos, donde el BCG no puede entrar en contacto con las células neoplásicas. El tratamiento del cáncer de vejiga avanzado consiste en quimioterapia, que puede ser paliativa pero pocas veces es curativa.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) han complicado la existencia al ser humano durante siglos. En todo el mundo, se calcula que se producen aproximadamente 15 millones de casos nuevos de ETS cada año. De ellos, 4 millones son jóvenes de 15-19 años y 6 millones tienen entre 20 y 24 años. Las mujeres tienen un riesgo muy superior de infectarse por una ETS y ser asintomáticas. De las 10 enfermedades infecciosas principales que requieren la notificación a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en EE. UU., cinco –infección por clamidias, gonorrea, síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida), sífilis y hepatitis B– son ETS (tabla 18.3). En EE. UU., las dos ETS más importantes son el herpes genital y la infección genital por el VPH, pero estos casos no es preciso notificarlos a los CDC. De estas ETS,

booksmedicos.org

Tabla 18.3 Clasificación de las enfermedades de transmisión sexual más importantes

Patógeno	Enfermedad asociada y distribución por sexos		
	Hombres	**Ambos**	**Mujeres**
Virus			
Virus del herpes simple		Herpes primario y recidivante, herpes neonatal	
Virus de la hepatitis B		Hepatitis	
Virus del papiloma humano	Cáncer de pene (algunos casos)	Condiloma acuminado, cáncer anal, carcinoma bucofaríngeo	Displasia y cáncer de cuello uterino, cáncer vulvar
Virus de la inmunodeficiencia humana		Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida	
Clamidias			
Chlamydia trachomatis	Uretritis, epididimitis, proctitis	Linfogranuloma venéreo	Síndrome uretral, cervicitis, bartolinitis, salpingitis y sus secuelas
Micoplasmas			
Ureaplasma urealyticum	Uretritis		Cervicitis
Bacterias			
Neisseria gonorrhoeae	Epididimitis, prostatitis, estenosis uretral	Uretritis, proctitis, faringitis, infección gonocócica diseminada	Cervicitis, endometritis, bartolinitis, salpingitis y sus secuelas (infertilidad, embarazo ectópico, salpingitis de repetición)
Treponema pallidum		Sífilis	
Haemophilus ducreyi		Chancroide	
Calymmatobacterium granulomatis		Granuloma inguinal (donovanosis)	
Protozoos			
Trichomonas vaginalis	Uretritis, balanitis		Vaginitis

algunas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el VPH, la hepatitis B y la infección por *E. histolytica*, se describen en otros capítulos.

Sífilis

La sífilis o *lúes* es una infección venérea crónica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Descrita por vez primera en forma epidémica en el siglo XVI en Europa como la gran viruela, la sífilis es endémica en todas las regiones del mundo. En EE. UU., en 2014 se notificaron a los CDC 20.000 casos de sífilis primaria y secundaria, lo que representa el triple de casos que en el año 2000. Este aumento se puede explicar en gran parte por el aumento de la homosexualidad masculina. Durante el período 2013-2014 se observó un aumento de la incidencia en las mujeres también, lo que de forma inmediata generó el temor de un inminente aumento del número de casos de sífilis congénita por transmisión de la madre. Es evidente una importante discrepancia racial; los afroamericanos se afectan seis veces más que los blancos. La sífilis es más frecuente en pacientes infectados por el VIH, en los que es más probable que la enfermedad progrese a una afectación sistémica y neurosífilis.

T. pallidum es un microorganismo de cultivo exigente, cuyo único huésped natural es el hombre. La fuente habitual de la infección es el contacto con las lesiones cutáneas o mucosas de la pareja sexual en las etapas iniciales (primaria o secundaria) de la sífilis. El microorganismo se transmite desde esas lesiones durante la actividad sexual a través de grietas diminutas de la piel o las mucosas en la pareja no infectada. En los casos congénitos, *T. pallidum* se transmite a través de la placenta desde la madre al feto, en particular durante las primeras etapas de la infección materna.

Una vez en el huésped, los microorganismos se diseminan con rapidez hasta lugares distantes utilizando los vasos linfáticos y sanguíneos, incluso antes de la aparición de las lesiones en el lugar de la inoculación primaria. Esta extensa diseminación es responsable de las manifestaciones tan variadas de la enfermedad (fig. 18.19), que en los adultos se puede dividir en estadios primario, secundario y terciario.

- *Sífilis primaria.* Varias semanas después de la infección (media de 21 días) aparece la lesión primaria, denominada *chancro*, en el punto de entrada de la espiroqueta. La diseminación sistémica de los microorganismos ocurre durante este período, mientras que el huésped organiza una respuesta inmunitaria. Se forman dos tipos de anticuerpos: los que dan reacciones cruzadas con los componentes del huésped (anticuerpos no treponémicos) y los específicos frente a los antígenos del treponema. Sin embargo, esta respuesta humoral no erradica los microorganismos.
- *Sífilis secundaria.* El chancro de la *sífilis primaria* se resuelve espontáneamente en un período de 4-6 semanas y después se desarrolla la sífilis secundaria en el 25% de los pacientes no tratados, aproximadamente. Las manifestaciones de la sífilis secundaria, descritas con mayor detalle más adelante, comprenden linfoadenopatías generalizadas y lesiones mucocutáneas. *Las lesiones mucocutáneas de la sífilis tanto primaria como secundaria están plagadas de espiroquetas y son muy infecciosas.* Al igual que el chancro, las lesiones de la sífilis secundaria se resuelven incluso sin tratamiento antimicrobiano. En ese momento, se dice que los pacientes se encuentran en la *fase latente inicial de la sífilis.*
- *Sífilis terciaria.* Los pacientes con sífilis no tratada pasan, a continuación, a una *fase latente* asintomática de la enfermedad, que se define como la que aparece más de 1 año después de la infección inicial. En un tercio de los casos aparecen síntomas nuevos en los 5-20 años siguientes. Esta fase sintomática tardía, o *sífilis terciaria*, está marcada por el desarrollo de lesiones en el aparato cardiovascular, el sistema nervioso central o, con menor frecuencia, en otros órganos. La presencia de espiroquetas es más difícil de demostrar durante las etapas avanzadas de la enferme-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

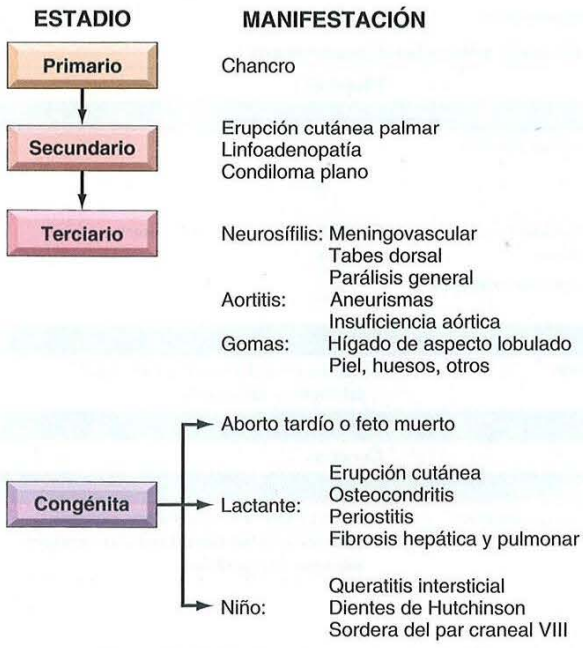


Figura 18.19 Manifestaciones variadas de la sífilis.

dad y la probabilidad de contagio es en esta fase mucho menor que en los estadios primario o secundario de la enfermedad.

T. pallidum puede transmitirse también a través de la placenta de una madre infectada al feto en cualquier momento de la gestación, lo que produce *sífilis congénita*. La probabilidad de transmisión es máxima en los estadios iniciales (primario y secundario) de la enfermedad, porque las espiroquetas son más numerosas. Dado que las manifestaciones de la enfermedad materna pueden ser sutiles, la determinación serológica rutinaria de la sífilis es obligada en todas las gestaciones. Las secuelas de la sífilis congénita normalmente no se desarrollan hasta el cuarto mes de la gestación. Sin tratamiento, hasta un 40% de los niños infectados fallecen dentro del útero, típicamente después del cuarto mes. Se espera que la incidencia de sífilis congénita aumente porque la frecuencia de infección en mujeres ha aumentado en estos últimos años.

MORFOLOGÍA

La lesión sifilítica patognomónica en el examen microscópico es una endoarteritis proliferativa con infiltrado inflamatorio acompañante con células plasmáticas abundantes. La endoarteritis tiene una función central en la lesión tisular en las localizaciones afectadas por la sífilis, pero aún desconocemos su patogenia. No disponemos de datos que indiquen que las espiroquetas causen daños directamente en los tejidos del huésped; por el contrario, se cree que la respuesta inmunitaria del huésped es responsable de la activación y proliferación de la célula endotelial, un proceso que representa el eje central de la endoarteritis y que, finalmente, desembocará en la fibrosis perivascular y el estrechamiento de la luz.

Tanto la sífilis primaria como la secundaria se asocian a lesiones características. El **chancro** de la sífilis primaria está típicamente indurado y se ha denominado chancro duro para distinguirlo del chancroide (chancro blando) causado por *Haemophilus ducreyi* (se comenta más adelante). El chancro primario en los hombres suele afectar al glande, la corona y la región perianal, mientras que en las mujeres pueden existir múltiples chancros en los labios o la vagina y la región perianal. El chancro comienza como una lesión papulosa firme e indolora de pequeño tamaño a las 2-4 semanas de la exposición sexual y esta aumenta de tamaño de forma progresiva para causar una úlcera indolora de límites bien definidos e indurados y con una base húmeda y «limpia» (fig. 18.20). Los ganglios linfáticos regionales suelen estar algo aumentados de tamaño y son firmes. El estudio microscópico de la úlcera identifica el típico infiltrado inflamatorio linfocítico y plasmocítico y la endoarteritis. Es fácil demostrar espiroquetas en cortes histológicos de las lesiones precoces con tinciones de plata convencionales (p. ej., tinción de Warthin-Starry) o inmunohistoquímica específica frente a las espiroquetas. Las lesiones de la sífilis secundaria aparecen aproximadamente 2 meses después de la resolución del chancro. Las manifestaciones de la sífilis secundaria son variadas, pero normalmente comprenden una combinación de linfoadenomegalias

Figura 18.20 (A) Chancro sifilítico en el escroto. Estas lesiones son típicamente indoloras, a pesar de la presencia de la ulceración, y cicatrizan espontáneamente. (B) Las características histológicas del chancro comprenden un infiltrado difuso de células plasmáticas por debajo del epitelio escamoso de la piel.

booksmedicos.org

generalizadas y varias **lesiones mucocutáneas.** Las lesiones cutáneas suelen seguir una distribución simétrica, pueden ser maculopapulares, descamativas o pustulosas, y característicamente afectan las **palmas de las manos y las plantas de los pies.** En las zonas de piel húmeda, como la región anogenital, la zona interna de los muslos y las axilas, pueden aparecer lesiones elevadas de base ancha, conocidas como **condilomas planos** (que no se deben confundir con los condilomas acuminados causados por el VPH; v. capítulos 18 y 23). Pueden aparecer lesiones mucosas superficiales parecidas a los condilomas planos en cualquier zona, pero son especialmente frecuentes en la cavidad oral y en la faringe, así como en los genitales externos. El estudio histopatológico de las lesiones mucocutáneas en la fase secundaria de la enfermedad identifica la endoarteritis proliferativa característica y las técnicas de tinción especiales o la inmunohistoquímica revelan las espiroquetas, que con frecuencia son abundantes. La linfoadenopatía es más frecuente en el cuello y en las zonas inguinales. En su examen histológico, se observa la hiperplasia de los centros germinales acompañada por un número aumentado de células plasmáticas o, con menor frecuencia, granulomas o neutrófilos. Las manifestaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria son hepatitis, nefropatía, enfermedad ocular (iritis) y alteraciones digestivas.

Las lesiones asociadas a la **sífilis terciaria** se desarrollan aproximadamente en un tercio de los pacientes no tratados, normalmente tras un período de latencia de 5 años o más. Se dividen en tres categorías principales: sífilis cardiovascular, neurosífilis y la denominada sífilis terciaria «benigna», que puede presentarse aislada o en combinación. La sífilis cardiovascular adopta la forma de una **aortitis sifilítica** y es responsable de más del 80% de los casos de enfermedad terciaria; es mucho más frecuente en hombres que en mujeres. La aortitis sifilítica se describe más detalladamente en el capítulo 10. La **neurosífilis** es la causa del 10% de los casos de sífilis terciaria globalmente, pero se presenta con mayor frecuencia en personas con infección simultánea por el VIH; se comenta con más detalle en el capítulo 22. La presencia de extensas áreas de lesión parenquimatosa en la sífilis terciaria provoca la formación del **goma.** El estudio histológico del goma revela una zona central de necrosis de coagulación rodeada de tejido fibroso denso en el que existe un infiltrado inflamatorio mixto con linfocitos, células plasmáticas, macrófagos activados (células epitelioides) y ocasionales células gigantes, rasgos todos sugestivos de una reacción de hipersensibilidad tardía. Los gomas son más frecuentes en los huesos, la piel y las mucosas de las vías respiratorias altas y de la boca, aunque pueden afectar a cualquier órgano. No suelen identificarse espiroquetas. Estas lesiones, que en el pasado eran habituales, son muy poco comunes en la actualidad, gracias a los antibióticos eficaces, como la penicilina. Actualmente, se observan, principalmente, en pacientes con sida.

Las manifestaciones de la **sífilis congénita** comprenden feto muerto, sífilis infantil y sífilis congénita tardía.

- En los fetos muertos, las manifestaciones más frecuentes son hepatomegalia, anomalías óseas, fibrosis pancreática y neumonitis. El hígado a menudo muestra hematopoyesis extramedular e inflamación de los espacios portales. Las anomalías óseas consisten en inflamación y alteración de la unión osteocondral en los huesos largos y, ocasionalmente, resorción ósea y fibrosis de huesos planos de la bóveda craneal. Los pulmones pueden ser firmes y pálidos como consecuencia de la presencia de células inflamatorias y fibrosis de los tabiques alveolares (neumonía alba). Las tinciones especiales permiten identificar con facilidad las espiroquetas en los cortes del tejido.
- Se llama **sífilis infantil** a la sífilis congénita de los lactantes, que se manifiesta en el momento del nacimiento o en los primeros meses de vida con rinitis crónica (respiración ruidosa) y lesiones mucocutáneas similares a las observadas en la sífilis secundaria en los adultos. Asimismo, puede haber alteraciones viscerales y óseas que se parecen a las observadas en los fetos muertos por esta causa.
- El término **sífilis congénita tardía** se emplea para describir los casos de sífilis congénita no tratada de más de 2 años de evolución. Las manifestaciones clásicas se definen en la tríada de Hutchinson: incisivos centrales mellados, queratitis intersticial con ceguera y sordera por lesión del par craneal VIII. Otras alteraciones consisten en la deformidad tibial en «sable», causada por la inflamación crónica del periostio tibial, molares deformados («molares en mora»), meningitis crónica, coriorretinitis y gomas del hueso y del cartílago nasal, con la consecuente nariz en «silla de montar».

Características clínicas

La sífilis sigue siendo muy sensible a antibióticos como la penicilina y es suficiente con un ciclo corto de la misma para tratar todos los estadios de la enfermedad. La serología es la base del diagnóstico. Las pruebas serológicas consisten en análisis de anticuerpos no treponémicos y antitreponémicos. Los primeros miden el anticuerpo frente a cardiolipina, un antígeno que está presente en los tejidos del huésped y en la pared celular del treponema. Estos anticuerpos se detectan mediante la prueba de reagina plasmática rápida (RPR) y la prueba Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Las pruebas de anticuerpos no treponémicos son normalmente positivas a las 4-6 semanas de infección y son fuertemente positivas en la fase secundaria de la infección. No obstante, los resultados de las pruebas de anticuerpos no treponémicos pueden revertir y ser negativas durante la fase terciaria o, por el contrario, a veces pueden ser persistentemente positivos en algunos pacientes después de un tratamiento satisfactorio. Hay otros dos aspectos sobre las pruebas de anticuerpos no treponémicos que conviene comentar:

- Los resultados de las pruebas de anticuerpos no treponémicos a menudo son negativos durante las etapas iniciales de la enfermedad, incluso en presencia de un chancro primario. Si existe un alto grado de sospecha, se deberían repetir las pruebas en unas semanas.
- Hasta el 15% de los resultados positivos de la prueba VDRL no están relacionados con la sífilis. Estos resultados positivos falsos, que pueden ser agudos (temporales) o crónicos (persistentes), son más frecuentes con la edad y se asocian a varias afecciones, incluido el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos (v. capítulo 4).

Las pruebas de anticuerpos antitreponémicos también se vuelven positivas dentro de las primeras 4-6 semanas después de la infección pero (a diferencia de las pruebas de anticuerpos no treponémicos) normalmente se mantienen positivas indefinidamente, incluso después del éxito del tratamiento. Históricamente, los anticuerpos frente al treponema se han empleado para confirmar el diagnóstico de sífilis en los pacientes con una prueba de anticuerpos no treponémicos positiva. Sin embargo y gracias a los recientes avances, algunos centros han invertido este algoritmo y actualmente emplean los anticuerpos antitreponémicos para la detección selectiva y los no treponémicos para la confirmación diagnóstica. Igual que sucede con todas las pruebas serológicas para las infecciones, se deben tener en consideración algunas posibles fuentes de error al interpretar los resultados, como el momento en que se realiza la prueba respecto del curso de la infección (p. ej., demasiado pronto para que se haya organizado una respuesta de anticuerpos) y la influencia confundidora que tiene la alteración de la inmunidad, sobre todo en los infectados por el VIH.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

RESUMEN

SÍFILIS

- La sífilis se debe a *T. pallidum* y consta de tres etapas.
  - Sífilis primaria: se desarrolla una lesión indolora denominada *chancro* en los genitales externos, junto con el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales.
  - Sífilis secundaria: linfoadenopatías generalizadas y lesiones mucocutáneas, que pueden ser maculopapulares o adoptar la forma de lesiones planas elevadas, conocidas como *condilomas planos*.
  - Sífilis terciaria: puede causar aortitis proximal e insuficiencia aórtica; puede afectar al cerebro, a las meninges y a la médula espinal, o provocar lesiones granulomatosas focales denominadas *gomas*, que afectan a varios órganos.
- La sífilis congénita se debe a la transmisión de las espiroquetas desde la madre durante el parto vaginal, principalmente en las etapas primaria y secundaria de la enfermedad materna. Puede provocar un feto muerto o la diseminación de las lesiones tisulares hacia el hígado, el bazo, los pulmones, los huesos y el páncreas.
- La mayoría de las lesiones sifilíticas muestran una endoarteritis proliferativa y un infiltrado inflamatorio con células plasmáticas abundantes. Los gomas tienen una zona central de necrosis rodeada por infiltrados linfoplasmocíticos, macrófagos activados y fibrosis.
- El pilar diagnóstico es el estudio serológico. Las pruebas de anticuerpos no treponémicos (VDRL y RPR) suelen ser positivas en la enfermedad inicial, pero pueden ser negativas en la enfermedad avanzada. Los resultados de las pruebas de anticuerpos específicos de treponema son positivos más tarde y se mantienen positivos indefinidamente.

Gonorrea

La gonorrea es una infección de transmisión sexual causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Ocupa el segundo lugar en frecuencia, después de la infección por clamidias (descritas más adelante), entre las enfermedades de declaración obligatoria en EE. UU. La incidencia estimada en 2014 fue de 350.000 casos, por lo que sigue siendo un problema grave de salud pública. Es frecuente la coinfección con otras ETS, sobre todo *Chlamydia trachomatis*, que se encuentra en un 30% de los hombres con gonorrea. La gravedad de las infecciones gonocócicas ha aumentado con la aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* que son resistentes a varios antibióticos.

El ser humano es el único reservorio natural de *N. gonorrhoeae*. Se trata de un microorganismo muy exigente que para diseminarse desde el lugar de infección requiere el contacto directo con la mucosa de una persona infectada, normalmente durante la actividad sexual. Las bacterias se unen inicialmente al epitelio de la mucosa; en particular al de tipo cilíndrico o transicional, utilizando varias moléculas de adhesión asociadas a la membrana y unas estructuras denominadas *fimbrias* (v. capítulo 9). Este tipo de unión impide que el microorganismo sea eliminado indiscriminadamente por los líquidos corporales, como la orina o el moco endocervical. A continuación, el microorganismo puede penetrar a través de las células epiteliales para invadir los tejidos más profundos del huésped.

MORFOLOGÍA

N. gonorrhoeae provoca una reacción inflamatoria supurada intensa. En los hombres, se manifiesta a menudo como una secreción uretral purulenta, con un meato uretral congestionado y edematoso.

Figura 18.21 *Neisseria gonorrhoeae*. La tinción de Gram de la secreción uretral demuestra la presencia de los característicos diplococos intracelulares gramnegativos *(flecha)*. *(Por cortesía de la Dra. Rita Gander, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Los diplococos gramnegativos se identifican con facilidad, muchas veces dentro del citoplasma de los neutrófilos, utilizando la tinción de Gram del exudado purulento (fig. 18.21). La infección ascendente puede dar lugar al desarrollo de prostatitis aguda, epididimitis (fig. 18.22) u orquitis. Los abscesos pueden complicar los casos graves. Los exudados uretrales y endocervicales tienden a ser menos evidentes en las mujeres, aunque es bastante frecuente encontrar inflamación aguda de las estructuras adyacentes, como las glándulas de Bartholin. La infección ascendente que afecta al útero, las trombas de Falopio y los ovarios provoca una salpingitis aguda, que a veces se complica con abscesos tuboováricos. Después del proceso inflamatorio agudo se produce el desarrollo de tejido de granulación y cicatrización, con la consiguiente estenosis y otras deformaciones permanentes de las estructuras afectadas, lo que da lugar a una *enfermedad inflamatoria pélvica* (v. capítulo 19).

Figura 18.22 Epididimitis aguda causada por una infección gonocócica. El epidídimo está afectado por un absceso. A la derecha se observa un testículo normal.

booksmedicos.org

Características clínicas

En la mayoría de los hombres infectados, la gonorrea se manifiesta por *disuria, polaquiuria y exudado uretral mucopurulento*, que se presenta entre 2 y 14 días después de la infección inicial. Sin embargo, las infecciones uretrales por gonococos se pueden detectar en un 40% de los contactos masculinos asintomáticos de mujeres con gonorrea sintomática. El tratamiento con el antimicrobiano apropiado consigue la erradicación del microorganismo y la rápida resolución de los síntomas. Las infecciones no tratadas pueden ascender y afectar a la próstata, a las vesículas seminales, al epidídimo y a los testículos. Los casos no atendidos debidamente pueden complicarse con una estenosis uretral crónica y, los más avanzados, con una esterilidad permanente. Los hombres no tratados también pueden convertirse en portadores crónicos de *N. gonorrhoeae*.

Entre las mujeres, las infecciones agudas adquiridas durante las relaciones sexuales vaginales pueden ser asintomáticas o manifestarse con *disuria, dolor pélvico bajo y secreción vaginal*. Los casos no tratados se pueden complicar con una infección ascendente que provocará inflamación aguda de las trompas de Falopio (salpingitis) y de los ovarios. Se pueden desarrollar cicatrices en las trompas, con la consiguiente infertilidad y un aumento del riesgo de desarrollar un embarazo ectópico, en caso de gestación. La infección gonocócica del aparato genital superior puede diseminarse hacia la cavidad peritoneal, donde es posible que el exudado se extienda por el surco paracólico derecho hasta la cúpula del hígado y provoque una perihepatitis gonocócica. En función de la práctica sexual, otras localizaciones de la infección primaria en hombres y mujeres son la bucofaringe y la zona anorrectal, con faringitis aguda y proctitis resultantes, respectivamente.

La *infección diseminada* es mucho menos frecuente que la localizada. Se presenta en el 0,5-3% de los casos de gonorrea y es más frecuente en mujeres. Sus manifestaciones más habituales consisten en tenosinovitis, artritis y lesiones cutáneas pustulosas o hemorrágicas. La endocarditis y la meningitis son formas de presentación poco frecuentes. Las cepas que causan infección diseminada suelen ser resistentes a la acción lítica del complemento, pero algunos pacientes con deficiencias hereditarias de complemento son sensibles a la diseminación sistémica, con independencia de la cepa infectante.

La infección gonocócica se puede transmitir a los lactantes cuando atraviesan el canal del parto. El recién nacido afectado puede desarrollar infección purulenta de los ojos *(oftalmía del recién nacido)*, una causa importante de ceguera en el pasado. La aplicación rutinaria de pomada antibiótica en los ojos de los recién nacidos ha reducido muchísimo este problema.

Para diagnosticar las infecciones gonocócicas, pueden emplearse tanto el cultivo como varias pruebas que detectan los ácidos nucleicos específicos del microorganismo. La ventaja del cultivo es que permite determinar la sensibilidad a antibióticos, si bien las pruebas de ácidos nucleicos son más rápidas y, quizá, más sensibles que el cultivo y se utilizan cada vez más.

RESUMEN

GONORREA

- La gonorrea es una ETS frecuente que afecta al aparato genitourinario. El control de su diseminación requiere una respuesta inmunitaria eficaz mediada por el complemento.
- La gonorrea debuta con disuria y secreción uretral purulenta lechosa, aunque un alto porcentaje de casos son asintomáticos.
- Aproximadamente un 30% de los hombres con uretritis gonocócica tienen también una infección por *C. trachomatis*.
- Las mujeres gestantes pueden transmitir la gonorrea a los recién nacidos durante su paso por el canal del parto.
- El diagnóstico puede establecerse mediante cultivo de los exudados, así como con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

Uretritis y cervicitis no gonocócicas

La uretritis y la cervicitis no gonocócicas son las formas más frecuentes de ETS. Se han implicado varios microorganismos en la patogenia de la uretritis y la cervicitis no gonocócicas, como *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y *Ureaplasma urealyticum*. **En EE. UU., la mayoría de los casos se deben, aparentemente, a *C. trachomatis*, microorganismo que parece ser la causa bacteriana más frecuente de ETS en EE. UU.** *Mycoplasma genitalium* es por muy poco la segunda causa de uretritis no gonocócica. La frecuencia de los agentes responsables varía según la región geográfica y en algunas poblaciones de pacientes, como los homosexuales. En casi un 50% de los casos mundiales no se puede identificar patógeno alguno. Como se comentó anteriormente, la infección por gonorrea se suele asociar a una infección por clamidias.

C. trachomatis es una pequeña bacteria gramnegativa, que está obligada a vivir en el interior de las células. Existe en dos formas. La forma infecciosa, el *microorganismo elemental*, es capaz de sobrevivir, aunque sea de forma limitada, en el entorno extracelular. Es captado por las células huésped, principalmente mediante un proceso de endocitosis mediada por receptor y, una vez en el interior de la célula, se diferencia en una forma metabólicamente activa que se denomina *cuerpo reticulado*. El cuerpo reticulado se replica usando las fuentes de energía de la célula huésped y al final forma nuevos cuerpos elementales infecciosos, que muestran tropismo por las células cilíndricas epiteliales.

Las infecciones por *C. trachomatis* se asocian a una amplia gama de características clínicas, que prácticamente no se pueden diferenciar de las causadas por *N. gonorrhoeae*. En el ámbito clínico, los pacientes consultan típicamente a las 1-5 semanas de la exposición con disuria asociada o no a secreción uretral. Los pacientes pueden referir prostatitis, epididimitis, enfermedad inflamatoria pélvica, faringitis, conjuntivitis, inflamación perihepática y, en los pacientes que mantienen relaciones sexuales anales, proctitis. Es la causa más frecuente de epididimitis en hombres jóvenes. Igual que sucede en el caso del gonococo, un porcentaje elevado de los pacientes de ambos sexos son asintomáticos. *C. trachomatis* produce también el linfogranuloma venéreo (LGV), que se comenta en la siguiente sección. La infección se puede transmitir a los recién nacidos en el parto vaginal, donde hasta un 15% de los recién nacidos expuestos desarrollan una neumonía por clamidia y hasta un 50%, conjuntivitis de este origen.

Las características clínicas y morfológicas de la infección por clamidias son prácticamente idénticas a las de la gonorrea, con la excepción del LGV. La infección primaria se caracteriza por una secreción de acuosa a mucopurulenta, que contiene un predominio de neutrófilos. Los microorganismos no son visibles en las secciones teñidas con Gram. Al contrario de lo que sucede con el gonococo, *C. trachomatis* no se puede aislar con los medios de cultivo convencionales. La mejor forma de establecer el diagnóstico consiste en utilizar la amplificación de ácidos nucleicos en una muestra de orina, en la actualidad es el patrón de referencia. Otra manifestación importante de la infección por clamidias es la *artritis reactiva* (en el pasado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

conocida como *síndrome de Reiter*), predominantemente en pacientes que son positivos para HLA-B27. Habitualmente, esta afección se manifiesta con una combinación de uretritis, conjuntivitis, artritis y lesiones mucocutáneas generalizadas.

RESUMEN

URETRITIS Y CERVICITIS NO GONOCÓCICAS

- La uretritis y la cervicitis no gonocócicas son las formas más frecuentes de ETS. La mayoría de los casos se deben a *C. trachomatis*, y el resto, a *T. vaginalis*, *M. genitalium* y *U. urealyticum*.
- *C. trachomatis* es una bacteria intracelular gramnegativa que causa una enfermedad que, clínicamente, es indistinguible de la gonorrea en ambos sexos. El diagnóstico puede establecerse usando pruebas de amplificación de ácidos nucleicos sensibles en muestras de orina o frotis vaginales.
- En los pacientes que son positivos para HLA-B27, la infección por *C. trachomatis* puede causar artritis reactiva con conjuntivitis y lesiones mucocutáneas generalizadas.

Linfogranuloma venéreo

El LGV es una enfermedad ulcerosa crónica causada por determinadas cepas de *C. trachomatis* distintas de las que ocasionan la uretritis o la cervicitis no gonocócicas más frecuentes, comentadas anteriormente. Es endémico en algunas regiones de Asia, África, la región del Caribe y Sudamérica. Se ha observado un aumento de la incidencia en EE. UU. durante los últimos 15 años, en parte por las infecciones en hombres homosexuales, que con frecuencia están coinfectados por el VIH. Igual que sucede con el linfogranuloma inguinal (se comenta más adelante), los casos esporádicos de LGV afectan sobre todo a pacientes con múltiples parejas sexuales.

MORFOLOGÍA

El LGV puede debutar como una uretritis inespecífica o lesiones ulceradas o papulosas, que afectan a los genitales inferiores. Posteriormente se producen conglomerados ganglionares dolorosos en las zonas inguinal y/o femoral, que típicamente son unilaterales y a menudo producen fístulas. Puede aparecer proctocolitis. Las lesiones muestran una **respuesta inflamatoria mixta granulomatosa y neutrófila.** Con los métodos especiales de tinción se pueden ver cantidades variables de clamidias en el citoplasma de las células epiteliales o las células inflamatorias. La linfoadenopatía regional es frecuente y normalmente aparece en los 30 días siguientes al momento en que se produce la infección. La afectación de los ganglios linfáticos se caracteriza por una reacción inflamatoria granulomatosa asociada a focos de necrosis de forma irregular e infiltrado neutrófilo **(abscesos estrellados).** Con el tiempo, la reacción inflamatoria da lugar a una fibrosis extensa, que puede provocar obstrucción y estenosis linfáticas locales, con el consiguiente **linfoedema.**

Características clínicas

A las 1-2 semanas de la exposición se produce la infección primaria en el lugar de inoculación en forma de una úlcera genital o una reacción inflamatoria mucosa. Estas lesiones primarias se curan de forma espontánea, pero los gérmenes de esta zona drenan en los ganglios linfáticos que son colonizados y esto produce una linfoadenitis necrosante, que se desarrolla a las 2-6 semanas de la exposición inicial. La linfoadenitis suele ser unilateral y dolorosa y puede provocar un absceso. Estos abscesos pueden romperse a veces, lo que extiende el proceso inflamatorio a los tejidos blandos circundantes. Las infecciones rectales pueden evolucionar a una proctocolitis, que se caracteriza por dolor, estreñimiento, fiebre y hemorragia. Todos estos rasgos recuerdan a una enfermedad inflamatoria intestinal. Sin tratamiento, se producen fisuras rectales y estenosis, secundarias a la inflamación y la fibrosis.

El diagnóstico de LGV plantea muchas dificultades porque las pruebas analíticas no están estandarizadas y la especificidad de las pruebas serológicas es baja. Igual que sucede en otras infecciones por clamidias, las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos tienen la máxima sensibilidad y especificidad y cada vez están más accesibles. Los cultivos y las pruebas serológicas son menos sensibles, aunque se siguen usando, sobre todo en regiones en las que no se dispone de pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos.

Chancroide (chancro blando)

El chancroide, a veces llamado «tercera» enfermedad venérea (después de la sífilis y la gonorrea), es una infección ulcerosa aguda causada por *Haemophilus ducreyi*, un cocobacilo gramnegativo pequeño. La enfermedad es más frecuente en áreas tropicales y subtropicales, y es más prevalente en grupos de nivel socioeconómico inferior, especialmente en hombres que tienen contactos habituales con prostitutas. **El chancroide es una de las causas más habituales de úlceras genitales en África y en el sudeste asiático, donde actúa como un cofactor importante para la transmisión de la infección por el VIH.** Parece que el chancroide es una entidad infradiagnosticada en EE. UU., ya que la mayoría de las clínicas que abordan las ETS no cuentan con instalaciones para aislar *H. ducreyi* y las pruebas de PCR no son de uso habitual.

MORFOLOGÍA

La lesión primaria del chancroide aparece como una pápula, que rápidamente se ulcera. Microscópicamente, la úlcera del chancroide presenta una zona superficial de restos neutrófilos y fibrina, con una zona subyacente de tejido de granulación que contiene áreas de necrosis y vasos trombosados. Por debajo de la capa de tejido de granulación se aprecia un infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico denso. Los ganglios linfáticos afectados de forma secundaria muestran también inflamación necrosante, que con frecuencia progresa a la formación de abscesos.

Características clínicas

La lesión primaria del chancroide aparece a los 4-7 días de la inoculación. En los hombres, la lesión primaria suele encontrarse en el pene, mientras que en las mujeres predominan las lesiones vaginales y periuretrales. A lo largo de unos días, la superficie de la lesión primaria se erosiona y da lugar a una úlcera irregular, que causa dolor con más probabilidad en los hombres que en las mujeres. Los ganglios regionales, sobre todo los inguinales, están aumentados de tamaño y son dolorosos aproximadamente en un 50% de los casos a las 1-2 semanas de la inoculación primaria. Sin tratamiento, los ganglios inflamados y aumentados de tamaño (bubones) pueden erosionar la piel suprayacente y generar úlceras crónicas con drenaje. El diagnóstico definitivo requiere la identificación de *H. ducreyi* en un medio de cultivo especial que no es fácil de encontrar en los proveedores comerciales. Incluso cuando se puede usar este tipo de medio, la sensibilidad es menor del 80%. Por tanto, es frecuente que el diagnóstico se base solo en aspectos clínicos.

booksmedicos.org

Granuloma inguinal

El granuloma inguinal es una enfermedad inflamatoria crónica causada por *Calymmatobacterium granulomatis*, un cocobacilo encapsulado diminuto relacionado con el género *Klebsiella*. Esta enfermedad es poco frecuente en EE. UU. y Europa occidental, pero es endémica en áreas rurales de algunas regiones tropicales y subtropicales. Cuando se presenta en el entorno urbano, la transmisión de *C. granulomatis* habitualmente se asocia a antecedentes de muchas parejas sexuales. Los casos no tratados se caracterizan por cicatrización extensa, a menudo asociada a obstrucción linfática y linfoedema (elefantiasis) de los genitales externos. El cultivo del microorganismo es difícil y no es fácil disponer de métodos basados en PCR.

MORFOLOGÍA

El granuloma inguinal provoca úlceras genitales, asociadas a la formación de un tejido de granulación abundante. Pueden aparecer úlceras desfigurantes en pacientes no tratados, que a veces se asocian a la formación de estenosis uretrales, vulvares o anales. A diferencia de lo que sucede en el chancroide, los ganglios regionales normalmente están respetados o solo tienen cambios reactivos inespecíficos.

El examen microscópico de las lesiones activas demuestra la presencia de una hiperplasia epitelial intensa en los bordes de la úlcera, que a veces se parece a un carcinoma **(hiperplasia seudoepiteliomatosa).** En la base de la úlcera y por debajo del epitelio circundante puede verse una mezcla de neutrófilos y células inflamatorias mononucleares. Los microorganismos se pueden demostrar en los frotis del exudado teñidos con Giemsa y corresponden a cocobacilos diminutos dentro de las vacuolas de los macrófagos **(cuerpos de Donovan).** También pueden usarse tinciones de plata (p. ej., tinción de Warthin-Starry) para demostrar el microorganismo.

RESUMEN

LINFOGRANULOMA VENÉREO, CHANCROIDE Y GRANULOMA INGUINAL

- El LGV se debe a serotipos de *C. trachomatis* que son distintos de los que causan la uretritis no gonocócica. El LGV se asocia a uretritis, lesiones ulcerosas genitales, linfoadenopatía y afectación del recto. Las lesiones muestran inflamación tanto aguda como crónica y evolucionan a fibrosis, con el consiguiente linfoedema y formación de estenosis rectal. El diagnóstico se establece mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y serología.
- La infección por *H. ducreyi* causa una infección genital aguda ulcerosa y dolorosa que se denomina *chancroide*. En muchos casos se ve afectación de los ganglios inguinales, con aumento de tamaño y ulceración. Las úlceras muestran una zona superficial de inflamación y necrosis aguda, con un área subyacente de tejido de granulación e infiltrado mononuclear. El diagnóstico se puede establecer mediante el cultivo del microorganismo.
- El *granuloma inguinal* es una ETS fibrosante crónica causada por *C. granulomatis*. La lesión papular inicial de los genitales se expande y se ulcera, con formación de una estenosis uretral, vulvar o anal en algunos casos. El estudio microscópico muestra tejido de granulación e hiperplasia epitelial intensa, que puede parecerse al carcinoma epidermoide. Los microorganismos son visibles a modo de cocobacilos intracelulares pequeños en el interior de macrófagos vacuolados (cuerpos de Donovan).

Tricomoniasis

T. vaginalis es un protozoo que se transmite por vía sexual y es una causa frecuente de vaginitis. La forma trofozoíto se adhiere a la mucosa, donde causa lesiones superficiales. En las mujeres, la infección por *T. vaginalis* a menudo se asocia a la pérdida de lactobacilos productores de ácido. El período de incubación es de 4 a 28 días. Puede cursar sin síntomas o asociarse a prurito y a una secreción vaginal amarilla, espumosa y profusa. La colonización uretral puede causar polaquiuria y disuria. La infección por *T. vaginalis* normalmente es asintomática en los hombres, pero en algunos casos se puede manifestar como una uretritis no gonocócica. El microorganismo se puede demostrar en los frotis de raspados vaginales.

Herpes simple genital

La infección por herpes genital es una ETS muy frecuente. Según los CDC, cada año unos 800.000 pacientes se infectan *de novo* en EE. UU. Una de cada seis personas entre los 14 y los 49 años está infectada por el VHS-2 en EE. UU. El aumento de la frecuencia de infecciones por el VHS-1 probablemente determine una prevalencia global de herpes genital muy superior. Si bien los virus del herpes simple 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) pueden causar infecciones anogenitales u orales, la mayoría de los casos de herpes anogenital se deben al VHS-2. Sin embargo, en los últimos años se ha detectado un incremento del número de infecciones genitales causadas por el VHS-1, en parte debido al aumento de la práctica del sexo oral. La infección genital por el VHS se puede presentar en cualquier persona sexualmente activa. Igual que sucede con otras ETS, el riesgo de infección está directamente relacionado con el número de contactos sexuales. Hasta el 95% de los hombres VIH positivos que mantienen relaciones sexuales con otros hombres son seropositivos para el VHS-1 y/o el VHS-2. El VHS se transmite cuando el virus entra en contacto con una superficie mucosa o con piel lesionada de un huésped susceptible. Este tipo de transmisión requiere el contacto directo con una persona infectada, ya que el virus se inactiva con facilidad a temperatura ambiente, en particular si se seca.

MORFOLOGÍA

Las lesiones iniciales de la infección genital por el VHS son **vesículas eritematosas dolorosas** que aparecen en la mucosa o la piel de los genitales inferiores y zonas extragenitales adyacentes. La zona anorrectal es una zona de infección primaria particularmente frecuente en los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres. Las alteraciones histológicas consisten en la presencia de **vesículas intraepiteliales** acompañadas por restos celulares necróticos, neutrófilos y células que albergan inclusiones víricas intranucleares características. La **inclusión de tipo A de Cowdry** clásica se ve como una estructura intranuclear homogénea de color morado claro, rodeada por un halo transparente. Las células infectadas suelen fusionarse para formar sincitios multinucleados. Las inclusiones se tiñen con anticuerpos frente al VHS, lo que permite establecer el diagnóstico de la infección por el VHS de forma rápida y específica en secciones histológicas y frotis.

Características clínicas

Como se comentó anteriormente, tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden producir una infección genital u oral y ambos provocan lesiones mucocutáneas primarias o recidivantes indistinguibles. La infección primaria por el VHS-2 suele ser asintomática o puede producir diversos signos o síntomas. Localmente,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las lesiones vesiculosas dolorosas pueden asociarse a disuria, secreción uretral, hiperplasia de ganglios locales dolorosos y manifestaciones sistémicas, como fiebre, dolor muscular o cefalea. El VHS se elimina de forma activa durante este período y lo sigue haciendo hasta la completa cicatrización de las lesiones mucosas. Sin embargo, puede producirse una eliminación asintomática de virus hasta 3 meses después del diagnóstico. Los signos y síntomas pueden durar varias semanas durante la fase primaria de la enfermedad. Las recaídas son más leves y duran menos que el episodio primario. El diagnóstico se suele establecer con un cultivo de virus o realizando pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en el líquido que se obtiene tras «quitar el techo» a una lesión vesicular.

En los adultos inmunocompetentes, el herpes genital no pone en peligro la vida, pero sí representa una amenaza grave en los pacientes inmunodeprimidos, en los que se puede desarrollar una enfermedad diseminada mortal. También es potencialmente mortal la *infección por herpes neonatal*, que se presenta en la mitad de los lactantes nacidos por vía vaginal de madres que presentan una infección primaria o recidivante por el VHS genital. La infección vírica se adquiere durante el paso por el canal del parto y su incidencia ha aumentado conforme lo ha hecho la de la infección genital por el VHS. Las manifestaciones del herpes neonatal van desde la afectación superficial (piel, ojos y boca) a la afectación del SNC, asociada o no a la enfermedad diseminada de otros órganos, como el hígado o los pulmones. Aproximadamente un 60% de los lactantes afectados fallecen por la enfermedad y se produce una morbilidad significativa aproximadamente en un 50% de los supervivientes. Las pruebas de PCR son mucho más sensibles y se consideran el método preferido para el diagnóstico de la encefalitis.

Infección por el virus del papiloma humano

El VPH causa varios tipos de proliferaciones escamosas en el aparato genital, incluidos los condilomas acuminados, así como varias lesiones precancerosas que normalmente se transforman en carcinomas. Estas últimas afectan principalmente al cuello uterino (v. capítulo 19), pero también se presentan en el pene, la vulva, las amígdalas bucofaríngeas y la conjuntiva. Los *condilomas acuminados*, también conocidos como *verrugas venéreas*, se deben a los tipos 6 y 11 del VPH. Las lesiones se presentan en el pene y también en los genitales femeninos, y no deben confundirse con los condilomas planos de la sífilis secundaria. La infección genital por el VPH se puede transmitir al recién nacido durante el parto vaginal. En los lactantes afectados pueden aparecer papilomas recidivantes y potencialmente mortales en las vías respiratorias altas.

MORFOLOGÍA

En los hombres, los condilomas acuminados se presentan normalmente en el surco coronal o en la superficie interna del prepucio, donde su tamaño varía de lesiones sésiles pequeñas a proliferaciones papilares grandes que miden varios centímetros de diámetro. En las mujeres, se presentan habitualmente en la vulva. En el capítulo 19 se pueden ver algunos ejemplos del aspecto que muestran estas lesiones en el examen microscópico.

RESUMEN

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

- El VHS-2 y, con menor frecuencia, el VHS-1 pueden causar infecciones genitales. La infección inicial (primaria) puede ser asintomática o causar vesículas intraepiteliales eritematosas y dolorosas en la mucosa y la piel de los genitales externos, así como un aumento doloroso del tamaño de los ganglios linfáticos regionales. Las lesiones de repetición son más frecuentes con el VHS-1 que con el VHS-2 y, en general, menos dolorosas y más extensas que las primarias.
- En el examen histológico, las vesículas de la infección por el VHS contienen células necróticas y células gigantes multinucleadas fusionadas con inclusiones intranucleares (tipo A de Cowdry) que se tiñen con anticuerpos frente al virus.
- El herpes neonatal es potencialmente mortal y se presenta en niños nacidos de madres con herpes genital. Los lactantes afectados pueden tener herpes generalizado, a menudo asociado a encefalitis y a la consiguiente elevada tasa de mortalidad.
- El VPH causa muchas lesiones proliferantes en la mucosa genital, incluidos condilomas acuminados, lesiones precancerosas y cánceres infiltrantes.

LECTURAS RECOMENDADAS

Barbieri CE, Tomlins SA. The prostate cancer genome: perspectives and potential, Urol Oncol 32:53.e15, 2014. *[Revisión de las alteraciones moleculares en el cáncer de próstata derivadas de los recientes datos sobre secuenciación.]*

Boström PJ, Bjartell AS, Catto JW, et al: Genomic predictors of outcome in prostate cancer, *Eur Urol* 68:1033, 2015. *[Reciente revisión de biomarcadores que son útiles para la toma de decisiones clínicas en el cáncer de próstata.]*

Bushman W: Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia, *Urol Clin North Am* 36:403, 2009.

Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al: Prevention and early detection of prostate cancer, *Lancet Oncol* 15:e484, 2014. *[Revisión de la epidemiología y los factores de riesgo del cáncer de próstata, junto con los métodos de detección selectiva y los biomarcadores actuales.]*

Czerniak B, Dinney C, McConkey D: Origins of bladder cancer, *Annu Rev Pathol* 11:494, 2016. *[Se revisan los avances recientes en la caracterización molecular del cáncer vesical.]*

Donovan B: Sexually transmitted infections other than HIV, *Lancet* 363:545, 2004. *[Revisión clínica de las ETS.]*

Epstein JI: An update of the Gleason grading system, *J Urol* 183:433, 2010.

Fanfair RN, Workowski KA: Clinical update in sexually transmitted diseases—2014, *Cleve Clin J Med* 81:91, 2014. *[Revisión actualizada y concisa de las recomendaciones terapéuticas.]*

Hanna NH, Einhorn LH: Testicular cancer—discoveries and updates, *N Engl J Med* 371:2005, 2014. *[Revisión exhaustiva de las características anatomopatológicas y clínicas de los tumores de células germinales testiculares.]*

Le BV, Schaeffer AJ: Genitourinary pain syndromes, prostatitis and lower urinary tract symptoms, *Urol Clin North Am* 36:527, 2009. *[Revisión reciente de la etiología, del diagnóstico, de los síntomas y del tratamiento de la prostatitis y de la cistitis intersticial, así como de los síndromes de dolor pélvico.]*

Lee PK, Wilkins KB: Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus, *Surg Clin North Am* 90:99, 2010.

Patel AK, Chapple CR: Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches, *Nat Clin Pract Urol* 5:211, 2008. *[En este artículo se aclara la terminología utilizada para evaluar a los hombres con síntomas en la vía urinaria baja.]*

Rapley EA, Nathanson KL: Predisposition alleles for testicular germ cell tumour, *Curr Opin Genet Dev* 20:225, 2010. *[Actualización de los factores de riesgo hereditarios de los tumores de células germinales.]*

Spiess PE, Horenblas S, Pagliaro LC, et al: Current concepts in penile cancer, *J Natl Compr Canc Netw* 11:617, 2013. *[Revisión sistemática de la epidemiología y el tratamiento actual de los cánceres de pene.]*

Sulak PJ: Sexually transmitted diseases, *Semin Reprod Med* 21:399, 2003. *[Exhaustiva revisión de las ETS.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 19

Aparato genital femenino y mama

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Vulva 713
- Vulvitis 713
- *Trastornos epiteliales no neoplásicos 714*
- Tumores 714
- *Condilomas 714*
- *Carcinoma de vulva 715*
- *Enfermedad de Paget extramamaria 715*

Vagina 716
- Vaginitis 716
- Neoplasias malignas 716
- *Carcinoma epidermoide 716*
- *Adenocarcinoma de células claras 716*
- *Sarcoma botrioideo 717*

Cuello uterino 717
- Cervicitis 717
- Neoplasia del cuello uterino 717
- *Lesión intraepitelial escamosa (SIL, lesión intraepitelial cervical) 718*
- *Carcinoma infiltrante del cuello uterino 720*
- *Pólipo endocervical 720*

Útero 721
- Endometritis 721
- Adenomiosis 721
- Endometriosis 721
- Hemorragia uterina anómala 722
- Lesiones proliferativas endometriales y miometriales 723
- *Hiperplasia endometrial 723*
- *Carcinoma endometrial 723*
- *Pólipos endometriales 724*
- *Leiomioma 725*
- *Leiomiosarcoma 726*

Trompas de Falopio 726

Ovarios 727
- Quistes foliculares y del cuerpo lúteo 727
- Síndrome del ovario poliquístico 727
- Tumores ováricos 727
- *Tumores del epitelio de superficie 727*
- *Tumores serosos 728*
- *Tumores mucinosos 729*
- *Tumores endometrioides 729*
- *Tumor de Brenner 729*
- *Otros tumores ováricos 730*

Enfermedades de la gestación 732
- Inflamación e infecciones placentarias 732
- Gestación ectópica 732
- Enfermedad trofoblástica gestacional 733
- *Mola hidatidiforme: completa y parcial 733*
- *Mola invasiva 733*
- *Coriocarcinoma gestacional 734*
- *Tumor trofoblástico del lecho placentario 735*
- *Preeclampsia/eclampsia (toxemia de la gestación) 735*

Mama 736
- Presentaciones clínicas de la enfermedad mamaria 736
- Procesos inflamatorios 737
- Neoplasias estromales 738
- Lesiones epiteliales benignas 738
- Carcinoma 739
- *Epidemiología y factores de riesgo 741*

Vulva

La vulva son los genitales externos femeninos e incluyen piel pilosa (labios mayores) y mucosa (labios menores). Los trastornos más frecuentes son inflamatorios, más incómodos que graves. Los tumores malignos de la vulva, aunque amenazan la vida, son infrecuentes.

VULVITIS

Una de las causas más frecuentes de vulvitis es la inflamación reactiva en respuesta a un estímulo exógeno, que puede ser irritante (dermatitis de contacto irritativa) o alergénico (dermatitis de contacto alérgica). Los traumatismos secundarios al rascado en relación con intenso «picor» (prurito) agravan con frecuencia el proceso primario.

La dermatitis de contacto irritativa eccematosa se manifiesta como unas pápulas y placas bien delimitadas eritematosas exudativas y costrosas y puede ser una reacción ante la orina, los jabones, los detergentes, los antisépticos, los desodorantes o el alcohol. El aspecto clínico de la dermatitis alérgica es parecido y puede deberse a una alergia a los perfumes, los aditivos de cremas, lociones o jabones, el tratamiento químico de la ropa de vestir y otros antígenos.

La vulvitis puede deberse también a infecciones, a menudo de transmisión sexual. Los responsables más frecuentes en Norteamérica son el virus del papiloma humano (VPH), que provoca el condiloma acuminado, la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) y un tipo de carcinoma epidermoide vulvar (se comenta más adelante); el virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2), responsable del herpes genital; *N. gonorrhoeae*, una causa de infección supurativa de las glándulas vulvovaginales, y *Treponema pallidum*, que produce el chancro primario en los lugares de inoculación de la vulva. Las cándidas son otra causa de vulvitis, pero no se transmiten por vía sexual.

Una importante complicación de la vulvitis es la obstrucción de los conductos excretores de las glándulas de Bartholin.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Este bloqueo determina la dilatación dolorosa de las mismas *(quiste de Bartholin)* y la formación de abscesos.

Trastornos epiteliales no neoplásicos

Liquen escleroso

El liquen escleroso se caracteriza por un adelgazamiento de la epidermis, desaparición de las crestas dérmicas, una zona de fibrosis dérmica acelular y homogénea y un infiltrado inflamatorio mononuclear en banda (fig. 19.1). Cursa con placas lisas blanquecinas (llamadas *leucoplasia*) o pápulas, que con el tiempo se extienden y coalescen. Cuando se afecta toda la vulva, los labios se vuelven atróficos y rígidos y el orificio vaginal se estenosa. Esta lesión afecta a todos los grupos de edad, aunque es más frecuente en la posmenopausia y en niñas prepuberales. La patogenia no está clara, pero la presencia de linfocitos T activados en el infiltrado inflamatorio subepitelial y la frecuente asociación a trastornos autoinmunitarios en las mujeres afectadas orienta a una etiología autoinmunitaria. El liquen escleroso es benigno, pero el 1-5% de las mujeres con un liquen sintomático desarrollan un carcinoma epidermoide de vulva negativo para el VPH.

Liquen simple crónico

El liquen simple crónico se caracteriza por un engrosamiento epitelial (sobre todo de la capa granulosa) e hiperqueratosis. Se observa un aumento de la actividad mitótica en las capas basal y suprabasal, pero no se asocia a atipia epitelial (v. fig. 19.1). La infiltración leucocítica de la dermis puede ser intensa. Los cambios inespecíficos descritos son consecuencia de la irritación crónica, a menudo causada por el prurito ocasionado por una dermatosis inflamatoria de base. El liquen simple crónico aparece como una zona de leucoplasia. Aunque no se ha demostrado un aumento de la tendencia a desarrollar un cáncer cuando las lesiones están aisladas, es frecuente encontrar imágenes de liquen simple crónico en los márgenes de un carcinoma de vulva desarrollado, lo que sugiere cierta asociación con las neoplasias.

El liquen escleroso y el liquen simple crónico pueden coexistir en distintas regiones del cuerpo del mismo paciente y ambas cursan clínicamente como una leucoplasia. Se pueden encontrar placas o parches blanquecinos semejantes en otras muchas dermatosis benignas, como la psoriasis o el liquen plano (v. capítulo 24) y también en algunas lesiones vulvares malignas, como el carcinoma epidermoide *in situ* o infiltrante. Por eso es preciso realizar una biopsia para estudio histológico que permita distinguir estas lesiones parecidas a nivel clínico.

RESUMEN

TRASTORNOS EPITELIALES NO NEOPLÁSICOS

- El liquen escleroso se caracteriza por epitelio atrófico, fibrosis dérmica subepitelial e inflamación crónica en banda.
- El liquen escleroso se asocia a un ligero aumento del riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide.
- El liquen simple crónico se caracteriza por epitelio engrosado (hiperplasia), en general asociado a un infiltrado inflamatorio dérmico.
- Se deben obtener biopsias de las lesiones de liquen escleroso y liquen simple crónico para diferenciarlas de otras causas de leucoplasia, como el carcinoma epidermoide de la vulva.

TUMORES

Condilomas

***Condiloma* es el nombre que se asigna a cualquier lesión verrugosa de la vulva.** La mayor parte de ellos pueden clasificarse dentro de dos variantes definidas. Los *condilomas planos*, que no suelen encontrarse en la actualidad, son lesiones planas mínimamente sobreelevadas propias de la sífilis secundaria (v. capítulo 18). Los *condilomas acuminados*, más frecuentes, pueden ser papilares y claramente elevados o algo planos y rugosos. Pueden aparecer en cualquier área de la superficie anogenital, a veces como lesiones solitarias, aunque con más frecuencia son múltiples. Cuando afectan a la vulva, su tamaño oscila desde unos pocos milímetros a varios centímetros y tienen un color de rojo rosado a pardo rosado (fig. 19.2). El estudio histológico muestra la carac-

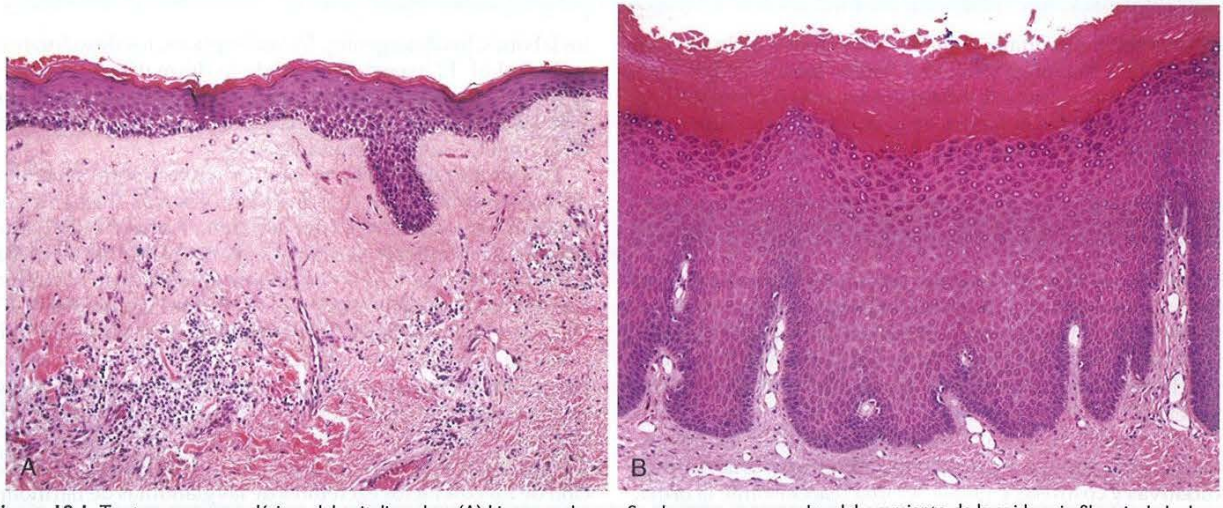


Figura 19.1 Trastornos no neoplásicos del epitelio vulvar. (A) Liquen escleroso. Se observan un marcado adelgazamiento de la epidermis, fibrosis de la dermis superficial e infiltrado inflamatorio crónico en la dermis profunda. (B) Liquen simple crónico que se caracteriza por engrosamiento epidérmico e hiperqueratosis.

booksmedicos.org

Figura 19.2 (A) Numerosos condilomas vulvares. (B) Las características histopatológicas del condiloma acuminado son acantosis, hiperqueratosis y vacuolización del citoplasma (coilocitosis, *centro*). *(A, por cortesía del Dr. Alex Ferenczy, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.)*

terística coilocitosis (cambio citopático caracterizado por una vacuolización citoplásmica perinuclear y un contorno arrugado del núcleo), que es típica de la infección por el VPH (v. fig. 19.2). De hecho, más del 90% de los condilomas acuminados contienen VPH de los subtipos 6 y 11. El VPH se transmite por vía sexual y se pueden encontrar lesiones idénticas en el pene en los hombres y alrededor del ano en pacientes de ambos sexos. Los VPH 6 y 11 son de bajo riesgo y por eso los condilomas no suelen evolucionar a cáncer, aunque las mujeres con condilomas acuminados tienen riesgo de sufrir otras lesiones asociadas al VPH en la vagina y el cuello uterino.

Carcinoma de vulva

El carcinoma de vulva representa aproximadamente un 3% de todos los cánceres del aparato genital femenino y aparece sobre todo en mujeres mayores de 60 años. Un 90% de los carcinomas aproximadamente son epidermoides y la mayoría de los restantes corresponden a adenocarcinomas o carcinomas basocelulares.

Parece que existen dos tipos distintos de carcinoma epidermoide vulvar con una patogenia y evolución diferentes. La variante menos frecuente se relaciona con las cepas de VPH de alto riesgo (sobre todo el VPH 16) y afecta a mujeres de mediana edad, sobre todo fumadoras. Esta variante suele venir antecedida por cambios precancerosos en el epitelio, que se denominan neoplasia intraepitelial vulvar (VIN). La VIN progresa en muchas pacientes a un grado superior de atipia hasta llegar al carcinoma *in situ;* sin embargo, la progresión a carcinoma infiltrante no es inevitable y solo se produce después de muchos años. Algunos factores ambientales, como el tabaquismo o las inmunodeficiencias, parecen aumentar el riesgo de progresión.

La segunda variante de carcinoma epidermoide afecta a ancianas, que a veces refieren antecedentes de cambios epiteliales reactivos de larga evolución, sobre todo liquen escleroso. Viene antecedido por una lesión sutil, la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (VINd), que se caracteriza por atipia citológica limitada a la capa basal y trastornos de la queratinización. Sin tratamiento, puede originar un carcinoma epidermoide queratinizante bien diferenciado negativo para el VPH.

MORFOLOGÍA

La VIN y los carcinomas vulvares precoces suelen manifestarse como áreas de **leucoplasia.** Aproximadamente en un 25% de los casos las lesiones son pigmentadas por presencia de melanina. Con el tiempo, estas áreas se transforman en tumores exofíticos o endofíticos ulcerativos evidentes. Los tumores positivos para el VPH suelen ser multifocales y verrugosos y se corresponden con mayor frecuencia con **carcinomas epidermoides poco diferenciados,** mientras que los tumores negativos para el VPH suelen ser unifocales y típicamente corresponden a carcinomas epidermoides queratinizantes bien diferenciados.

Ambos tipos de carcinoma de vulva suelen quedar limitados al lugar de origen durante unos pocos años, pero al final infiltran y se diseminan, comenzando en general por los ganglios regionales. El riesgo de metástasis se correlaciona con la profundidad de la infiltración. Igual que sucede con la mayor parte de los carcinomas, el pronóstico depende del estadio. La supervivencia global a los 5 años es del 70-93% para las pacientes sin afectación ganglionar, pero se reduce a un 25-41% cuando existe.

Enfermedad de Paget extramamaria

La enfermedad de Paget es una proliferación intraepidérmica de células epiteliales que puede aparecer en la piel vulvar o en el pezón de la mama (se describe más adelante). Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la mama, donde la enfermedad de Paget se asocia casi de forma constante a un carcinoma subyacente, solo una minoría de los casos de enfermedad de Paget vulvar (extramamaria) tienen un tumor subyacente. Las células de Paget vulvares suelen aparecer a partir de las células progenitoras epidérmicas.

La enfermedad de Paget se manifiesta como una placa rojiza, descamativa, costrosa, que puede confundirse con una dermatitis inflamatoria. El estudio histológico revela células grandes de citoplasma abundante pálido, finamente granular, y ocasionales vacuolas citoplásmicas que infiltran la epidermis, sueltas o en grupos (fig. 19.3). La presencia de mucina, que se puede detectar con la tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS), resulta útil para diferenciar la enfermedad de Paget del melanoma de vulva, que no contiene mucina.

La enfermedad de Paget puede persistir durante años e incluso décadas sin evidencia de infiltración. Sin embargo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

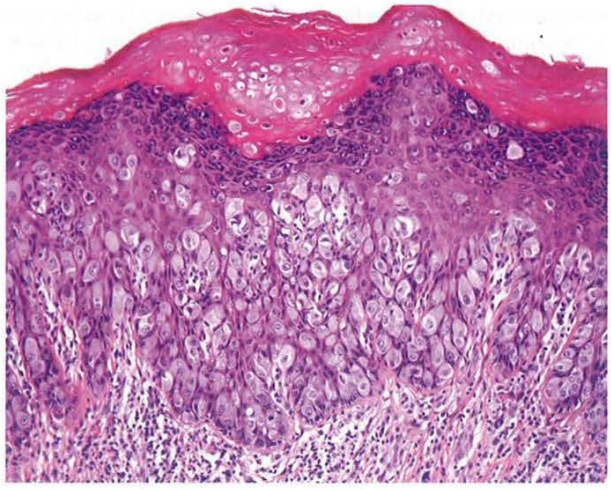


Figura 19.3 Enfermedad de Paget vulvar. Se observan células tumorales grandes con un citoplasma rosa pálido que infiltran la epidermis. Se identifican células inflamatorias crónicas en la dermis subyacente.

cuando existe un tumor asociado con afectación de los anejos cutáneos, las células de Paget pueden infiltrar localmente e incluso metastatizar. Cuando aparecen metástasis, el pronóstico es malo.

RESUMEN

TUMORES DE LA VULVA

- Los carcinomas epidermoides vulvares asociados al VPH suelen ser poco diferenciados y a veces multifocales. Con frecuencia evolucionan a partir de una neoplasia intraepitelial vulvar.
- Los carcinomas epidermoides vulvares no relacionados con el VPH afectan a mujeres más ancianas y, en general, son bien diferenciados y unifocales. Suelen venir precedidos por una neoplasia intraepitelial vulvar «diferenciada» asociada a un liquen escleroso.
- La enfermedad de Paget vulvar se caracteriza por una placa rojiza descamativa causada por la proliferación de células epiteliales en la epidermis; en general, no existe un carcinoma de base, a diferencia de lo que sucede en la enfermedad de Paget del pezón.

Vagina

En las mujeres adultas, es raro que la vagina sea asiento de ninguna enfermedad primaria y es más frecuente que se afecte de forma secundaria por cánceres o infecciones originados en órganos vecinos (p. ej., cuello uterino, vulva, vejiga, recto).

Las malformaciones congénitas de la vagina son por suerte poco frecuentes e incluyen procesos como la ausencia total de vagina, la vagina tabicada o doble (que se suele asociar a un cuello uterino tabicado e incluso a un útero tabicado) y los quistes laterales del conducto de Gartner que se deben a la persistencia de restos del conducto de Wolff.

VAGINITIS

La vaginitis es un trastorno frecuente, que suele ser transitorio y no tiene repercusión clínica. Se asocia a secreción vaginal (leucorrea). Se ha relacionado con una amplia gama de gérmenes, entre los que se incluyen bacterias, hongos y parásitos. Muchos son comensales normales, que solo son patógenos en presencia de diabetes, tratamiento antibiótico sistémico (que altera la flora microbiana normal), inmunodeficiencia, gestación o aborto reciente. En las adultas, la infección primaria por gonorrea de la vagina es poco frecuente. Otros gérmenes que se deben mencionar por su frecuencia son *Candida albicans* y *Trichomonas vaginalis*. La vaginitis candidiásica se caracteriza por una secreción blanquecina cremosa. Este germen forma parte de la flora vaginal normal de aproximadamente un 5% de las mujeres, de forma que la aparición de una infección sintomática casi siempre se relaciona con uno de los factores predisponentes descritos anteriormente o una sobreinfección por una cepa nueva y más agresiva. *T. vaginalis* se transmite por vía sexual y produce una secreción abundante acuosa y verde grisácea, en el seno de la cual se pueden identificar los parásitos al microscopio. Se encuentran tricomonas aproximadamente en un 10% de las mujeres asintomáticas, de forma que la infección activa se suele deber a la transmisión sexual de una cepa nueva.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide de vagina es un cáncer extremadamente infrecuente, que suele afectar a mujeres mayores de 60 años con factores de riesgo parecidos a los asociados al carcinoma de cuello uterino (comentados más adelante). La neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) es una lesión precursora que casi siempre se asocia a la infección por el VPH. El carcinoma epidermoide infiltrante de la vagina se asocia a la presencia de ADN del VPH en más de la mitad de los casos, posiblemente a partir de una VAIN positiva para el VPH.

Adenocarcinoma de células claras

En 1970, se identificó el adenocarcinoma de células claras, un tumor muy infrecuente, en un grupo de mujeres jóvenes cuyas madres tomaron dietilestilbestrol durante la gestación para prevenir una amenaza de aborto. Los estudios de seguimiento demostraron que la incidencia de este tumor en las personas expuestas al dietilestilbestrol intrauterinamente es baja (< 1 por 1.000, aunque es unas 40 veces más alta que en la población no expuesta). Aproximadamente en un tercio de las mujeres expuestas, se desarrollan pequeñas inclusiones glandulares o microquísticas pequeñas en la mucosa de la vagina. Estas lesiones se observan como focos granulares rojizos revestidos por epitelio secretor de moco o células cilíndricas ciliadas. Este proceso se llama adenosis vaginal y es benigno, pero resulta importante reconocerlo porque se trata de la lesión precursora del adenocarcinoma de células claras.

booksmedicos.org

Sarcoma botrioideo

El sarcoma botrioideo (rabdomiosarcoma embrionario) es una forma infrecuente de cáncer vaginal primario, que cursa con masas polipoideas blandas. Suele afectar a lactantes y niñas menores de 5 años, pero puede afectar con poca frecuencia a mujeres jóvenes. Puede aparecer en otras localizaciones, como la vejiga urinaria y los conductos biliares. Se analiza en detalle como parte de los tumores de tejidos blandos en el capítulo 21.

Cuello uterino

La mayor parte de las lesiones cervicales son inflamaciones relativamente banales (cervicitis), aunque el cuello uterino también es el origen de uno de los cánceres femeninos más frecuentes a escala mundial.

CERVICITIS

Los procesos inflamatorios cervicales son extremadamente frecuentes y pueden asociarse a secreción vaginal purulenta. La cervicitis puede clasificarse en infecciosa y no infecciosa, aunque resulta difícil distinguirlas porque existe flora vaginal normal, entre la cual destacan aerobios y anaerobios vaginales incidentales, estreptococos, estafilococos, enterococos y *Escherichia coli* y especies de *Candida*.

Una importancia mucho mayor tienen *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, T. vaginalis, Neisseria gonorrhoeae,* VHS-2 (agente del herpes genital) y algunos tipos de VPH, todos ellos de transmisión sexual. *C. trachomatis* es con diferencia la más frecuente dentro de este grupo y produce hasta un 40% de los casos de cervicitis en las clínicas de infecciones de transmisión sexual. Aunque son menos frecuentes, las infecciones herpéticas tienen importancia porque la transmisión materno-fetal durante el parto puede ocasionar una infección herpética sistémica grave e incluso mortal en el recién nacido.

La cervicitis suele detectarse durante la exploración convencional o porque produce leucorrea. Con frecuencia, se trata de forma empírica con antibióticos activos frente a clamidias y gonococos. En algunos casos, se solicitan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos sobre el líquido vaginal para identificar gérmenes, incluida *Trichomonas vaginalis*.

NEOPLASIA DEL CUELLO UTERINO

La mayor parte de los tumores cervicales son epiteliales y se producen por cepas oncógenas de VPH. Durante el desarrollo, el epitelio secretor de moco cilíndrico del endocérvix se une con el epitelio escamoso que cubre el exocérvix a nivel del orificio cervical. Cuando llega la pubertad, la unión escamocilíndrica se everte y esto causa que el epitelio cilíndrico sea visible en el exocérvix. Sin embargo, las células cilíndricas expuestas acaban sufriendo una metaplasia escamosa y dan origen a una región llamada zona de transformación, en la que se suelen originar los tumores (fig. 19.4).

Patogenia

El VPH, agente causal de la neoplasia cervical, muestra tropismo por el epitelio escamoso inmaduro de la zona de transformación. La mayor parte de las infecciones por el VPH son transitorias y se eliminan en unos meses por la respuesta inmunitaria del huésped. Sin embargo, un grupo de infecciones persiste y algunas producen las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL), que son precursoras de la mayor parte de los carcinomas infiltrantes de cuello uterino.

El VPH se detecta con técnicas moleculares en casi todos los casos de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y carcinoma de cuello uterino. Los factores de riesgo importantes para el desarrollo de CIN y carcinoma infiltrante se relacionan directamente con la exposición al VPH e incluyen:

- Edad temprana en la primera relación coital.
- Múltiples parejas sexuales.
- Pareja sexual masculina con múltiples parejas previas.
- Infección persistente por cepas del VPH de alto riesgo.

Al igual que la mayor parte de los otros virus ADN, el VPH emplea las ADN polimerasas del huésped para replicar su genoma y producir los viriones. Estos viriones deben descamarse de la superficie de la mucosa escamosa, aunque en condiciones normales la maduración de las células escamosas se asocia a un cese de la replicación del ADN, lo que debería prevenir la producción del virus. El VPH «resuelve» este problema mediante la acción de dos oncoproteínas víricas, E6 y E7. **Las proteínas E6 y E7 de las variantes de «alto riesgo» del VPH inhiben p53 y RB, respectivamente** (v. capítulo 6), los dos potentes supresores de tumores que permiten suprimir la división de las células escamosas conforme maduran. Por eso, E6 y E7 tienen un papel central en el ciclo vital del VPH y explican en gran medida la actividad carcinógena de este virus en el cuello uterino y otras zonas con tendencia a sufrir infecciones por el VPH (p. ej., vulva, pene, bucofaringe).

Las variantes de VPH se clasifican como de bajo o alto riesgo según su tendencia a producir carcinogenia. La infección

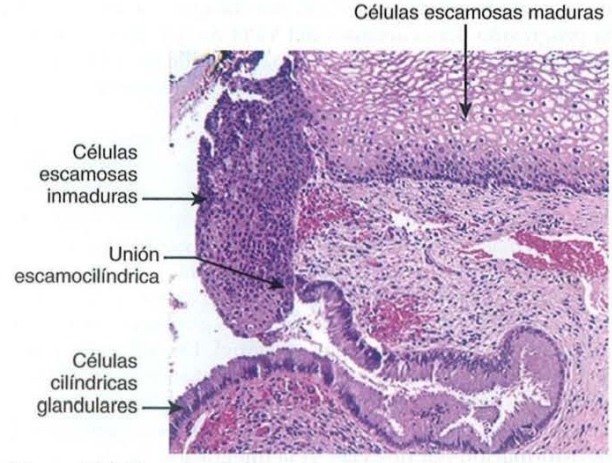


Figura 19.4 Zona de transformación cervical en la que se reconoce la transición del epitelio escamoso maduro, con glucógeno, a células escamosas metaplásicas inmaduras y un epitelio cilíndrico glandular endocervical.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

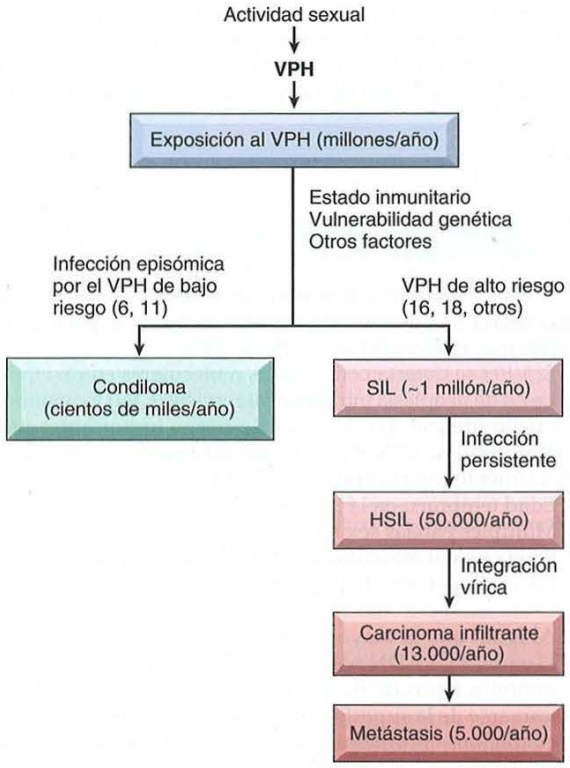


Figura 19.5 Posibles consecuencias de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). La progresión se asocia a la integración del virus y a la adquisición de mutaciones adicionales, como se comenta en el texto. *HSIL*, lesión intraepitelial cervical de alto grado; *SIL*, lesión escamosa intraepitelial.

por el VPH de alto riesgo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una SIL que puede evolucionar a carcinoma. Dos VPH de alto riesgo, los tipos 16 y 18, explican aproximadamente un 70% de los casos de SIL y carcinoma de cuello uterino. En general, es más probable que las infecciones por el VPH de alto riesgo persistan, hecho que se considera un factor de riesgo para la progresión a carcinoma. Estos tipos de VPH también muestran tendencia a integrarse en el genoma de la célula huésped, un acontecimiento que se relaciona con la progresión. Las variantes del VPH de bajo riesgo (p. ej., tipos 6 y 11) asociadas al desarrollo de condilomas del aparato genital distal (fig. 19.5), por el contrario, expresan variantes de E6 y E7 de actividad distinta y más débil y no se integran en el genoma del huésped, sino que quedan como ADN vírico episómico libre. A pesar de la potente asociación entre la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino, el VPH no es suficiente para dirigir el proceso neoplásico. Como se comenta más adelante, las lesiones de alto grado precursoras por el VPH no progresan de forma invariable a un carcinoma infiltrante. Otros muchos factores, como el estado inmunitario y hormonal y la coinfección por otros gérmenes de transmisión sexual, parecen jugar un papel. En conjunto, estos factores favorecen la adquisición de mutaciones somáticas adquiridas, que afectan a los oncogenes y los genes supresores de tumores. Parece que la integración del virus contribuye a la transformación por dos vías: 1) la integración siempre altera un gen del VPH que regula de forma negativa E6 y E7, con aumento de su expresión, y 2) en ocasiones el VPH se integra cerca de un oncogén de la célula huésped, como *MYC*, con la consiguiente sobreexpresión del mismo.

Lesión intraepitelial escamosa (SIL, lesión intraepitelial cervical)

La carcinogenia vinculada al VPH comienza con un cambio epitelial precanceroso llamado SIL, que suele anteceder al desarrollo de un cáncer franco en muchos años, incluso décadas. Un dato que apoya esta noción es que la incidencia máxima de SIL ocurre a los 30 años, mientras que la de carcinoma infiltrante lo hace a los 45.

La clasificación de las lesiones precursoras cervicales ha evolucionado con el tiempo. La terminología actual recoge dos categorías, que no solo refleja la biología de la enfermedad, sino también el manejo de las pacientes, y viene a sustituir al sistema de tres categorías.

- La SIL se divide en lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), que se suele denominar con frecuencia neoplasia intraepitelial cervical I (CIN I), y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), que incluye las neoplasias intraepiteliales cervicales II y III (CIN II y III) del sistema previo de tres categorías.
- La LSIL se asocia a una infección por el VPH productiva y no progresa directamente a carcinoma infiltrante. En realidad, la mayor parte de las LSIL regresan y solo un porcentaje pequeño evoluciona a HSIL.
- La HSIL muestra un aumento de la proliferación, una detención de la maduración epitelial y un menor nivel de replicación del virus. Las LSIL no se tratan como lesiones premalignas, mientras que la HSIL se considera una lesión de alto riesgo de progresión a carcinoma.

Es importante recordar que la LSIL es 10 veces más frecuente que la HSIL y, aunque las HSIL son precancerosas, la mayor parte de ellas no progresan a cáncer e incluso pueden regresar. El tratamiento de la paciente depende del diagnóstico histopatológico, como se comenta más adelante. Como se muestra en la tabla 19.1, la decisión de tratar la HSIL y vigilar la LSIL se basa en las diferencias en el comportamiento natural de estos dos grupos de lesiones.

Las lesiones precancerosas cervicales se asocian a alteraciones en la citología, que se pueden detectar mucho antes de que se pueda visualizar ninguna alteración macroscópica a la exploración. La detección precoz de la SIL justifica la realización de la prueba de Papanicolaou, procedimiento que raspa las células de la zona de transformación para estudiarlas al microscopio. **La prueba de Papanicolaou sigue siendo la herramienta de detección selectiva del cáncer más eficaz que se ha desarrollado nunca.** En EE. UU., esta prueba ha reducido de forma espectacular la incidencia de carcinomas infiltrantes de cuello uterino, hasta solo unos 13.000 casos anuales con una mortalidad aproximada de 4.000 mujeres al año; de hecho, el cáncer de cuello uterino ya no se encuentra entre las 10 principales causas de muerte por cáncer en las mujeres norteamericanas. Paradójicamente, la incidencia de SIL ha aumentado hasta alcanzar los más de 50.000 casos anuales actuales. El aumento de la detección es una clara explicación de este fenómeno. La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado

Tabla 19.1 Evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas

Lesión	Regresión	Persistencia	Progresión
LSIL (CIN I)	60%	30%	10% (a HSIL)
HSIL (CIN II, III)	30%	60%	10% (a carcinoma)[a]

[a]Progresión en 10 años.
HSIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; *LSIL*, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

booksmedicos.org

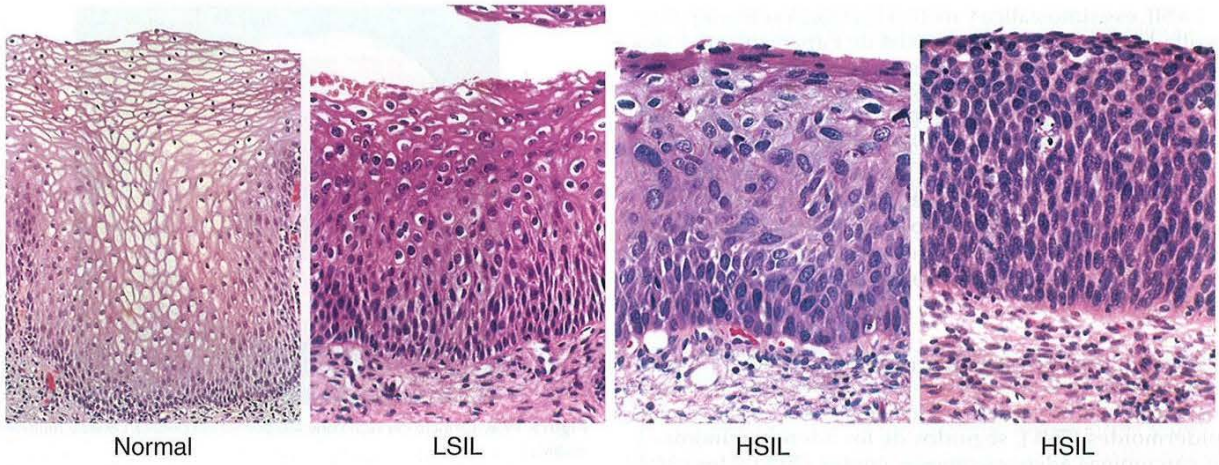


Figura 19.6 Espectro de lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) comparadas con un epitelio escamoso normal: LSIL con atipia coilocítica, HSIL con atipia progresiva en todas las capas del epitelio, y HSIL con atipia difusa y pérdida de maduración (carcinoma *in situ, imagen del extremo derecho*).

la determinación del ADN del VPH en los frotis cervicales. Esta prueba es muy sensible, aunque menos específica que la prueba de Papanicolaou, y no se han establecido todavía recomendaciones de uso específicas. Un aspecto importante es que muchas mujeres se infectan por el VPH en los primeros años de la tercera década de la vida, pero el sistema inmunitario lo suele eliminar y nunca progresan a SIL, proceso que tarda muchos años. Por este motivo, solo se recomienda la detección selectiva del ADN del VPH en mujeres de 30 años en adelante, dado que un resultado positivo a esta edad tiene más probabilidad de identificar a las pacientes con infecciones persistentes con riesgo de desarrollar una neoplasia cervical.

La vacuna tetravalente frente al VPH que cubre los tipos 6, 11, 16 y 18 y la vacuna nonavalente que se ha introducido más recientemente son muy eficaces para prevenir las infecciones por el VPH y se espera que reduzcan mucho la frecuencia de verrugas genitales y cánceres cervicales asociados a estos genotipos del virus. A pesar de su eficacia, la vacuna no elimina por completo la necesidad de realizar una detección selectiva habitual del cáncer de cuello uterino, dado que muchas mujeres de riesgo ya están infectadas y las vacunas actuales solo protegen frente a algunos de los numerosos virus VPH oncógenos.

MORFOLOGÍA

La figura 19.6 ilustra los tres estadios de SIL. La LSIL se caracteriza por cambios displásicos en el tercio inferior del epitelio escamoso y **cambio coilocítico** en la capa superficial del mismo. En la HSIL (CIN II), la displasia alcanza el tercio medio del epitelio con variabilidad del tamaño celular y nuclear, cromatina heterogénea y presencia de mitosis, algunas atípicas, por encima de la capa basal hasta el tercio medio del epitelio. La capa superficial de las células del CIN II conserva cierto grado de diferenciación y muestra en ocasiones cambios coilocíticos. La HSIL (CIN III) se caracteriza por la pérdida casi completa de diferenciación, con una variabilidad todavía mayor del tamaño celular y nuclear, cromatina heterogénea, desorden en la orientación de las células y mitosis anormales, cambios que se pueden observar en todas las capas del epitelio. En general, no se observa ya cambio coilocítico. Estos rasgos histológicos se correlacionan con el aspecto citológico que muestra la figura 19.7.

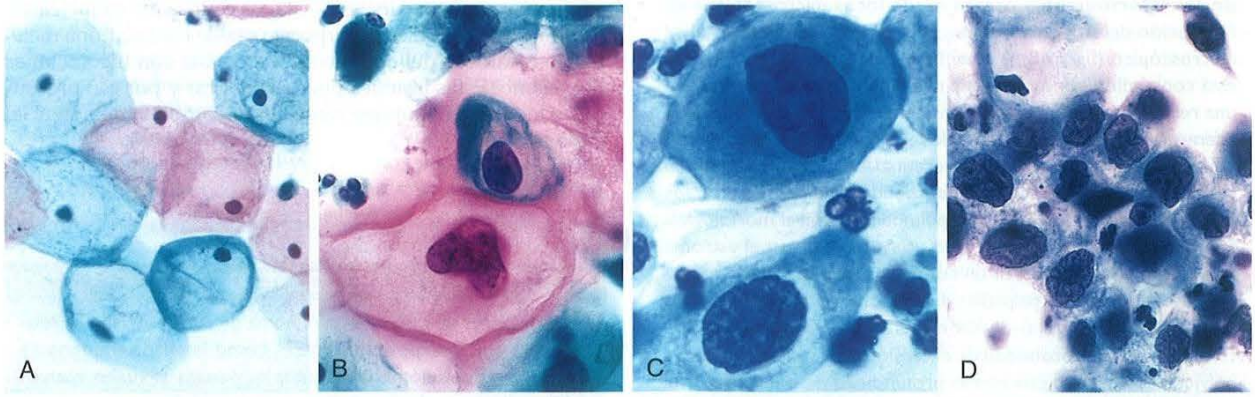


Figura 19.7 Características citológicas de una lesión intraepitelial escamosa (SIL) en una prueba de Papanicolaou. Las células escamosas superficiales pueden teñirse en rojo o en azul. (A) Células epiteliales escamosas superficiales normales exfoliadas. (B) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL). (C y D) Ambas corresponden a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL). Obsérvense la reducción del citoplasma y el aumento de la relación núcleo:citoplasma al aumentar el grado de la lesión. Esta observación refleja la pérdida progresiva de diferenciación celular en la superficie de las lesiones cervicales de la cual se exfolian estas células (v. fig. 19.6). *(Por cortesía del Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La SIL es asintomática y motiva la atención clínica por un resultado patológico en la prueba de Papanicolaou. Estos casos deben ser seguidos de una colposcopia, en la que la aplicación del ácido acético permite observar las lesiones para poder realizar biopsias. Las pacientes con una LSIL confirmada en biopsia se manejan de forma conservadora, con observación estrecha, pero las que presentan una HSIL o una LSIL persistente deben ser tratadas con cirugía (conización). Es preciso realizar citologías y exploraciones clínicas de seguimiento de las pacientes con HSIL porque siguen teniendo riesgo de sufrir carcinomas de vulva, cuello uterino o vagina por el VPH.

Carcinoma infiltrante del cuello uterino

Los carcinomas cervicales más frecuentes son los carcinomas epidermoides (75%), seguidos de los adenocarcinomas y los carcinomas adenoescamosos mixtos (20%) y los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas (< 5%). Todos estos tipos de carcinomas se asocian al VPH. Es interesante recordar que el porcentaje relativo de adenocarcinomas ha aumentado en estas últimas décadas por la disminución de la incidencia de carcinoma epidermoide y también porque la detección de estas lesiones en la prueba de Papanicolaou no es óptima.

La incidencia máxima del carcinoma epidermoide se produce alrededor de los 45 años, unos 10-15 años después de la detección de la SIL precursora. Como se ha comentado antes, **la progresión de SIL a carcinoma infiltrante es variable e impredecible y necesita la infección por el VPH y también las mutaciones en genes supresores y oncogenes.** Los factores de riesgo de progresión incluyen el tabaquismo y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que sugiere que la vigilancia inmunitaria juega un papel en la prevención de la progresión. Aunque los factores de riesgo ayudan a identificar a las pacientes con probabilidad de desarrollar un carcinoma a partir de la SIL, la única forma fiable de monitorizar la enfermedad es una exploración física frecuente asociada a la realización de pruebas de Papanicolaou y biopsias de las lesiones sospechosas.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas infiltrantes de cuello uterino aparecen en la **zona de transformación** y oscilan desde focos microscópicos de infiltración del estroma a tumores exofíticos evidentes a nivel macroscópico (fig. 19.8). A nivel histológico, el tumor infiltrante está constituido por lengüetas y nidos de células escamosas con una respuesta desmoplásica del estroma. El grado depende de la diferenciación escamosa, que puede ser mínima o bien diferenciada, con producción de perlas de queratina. Algunos tumores poco frecuentes con diferenciación neuroendocrina recuerdan a los carcinomas de células pequeñas pulmonares a nivel morfológico. Los tumores que rodean al cuello uterino e infiltran el estroma subyacente pueden producir un **cuello uterino en barril,** que se puede identificar en la palpación directa. La extensión a los tejidos blandos parametriales puede fijar el útero a las estructuras pélvicas circundantes. La probabilidad de extensión a los ganglios linfáticos pélvicos se correlaciona con la profundidad de infiltración del tumor y la existencia de émbolos tumorales en los espacios vasculares. El riesgo de metástasis aumenta desde menos de un 1% para los tumores que infiltran menos de 3 mm a más del 10% cuando superan este valor.

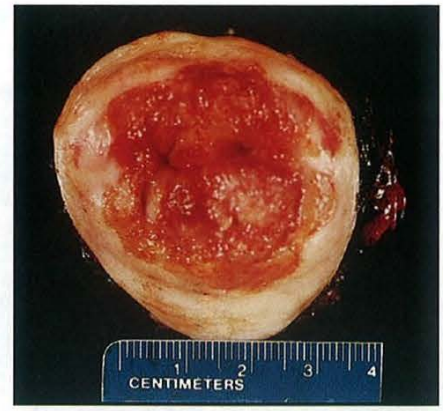


Figura 19.8 Orificio cervical rodeado por un carcinoma cervical infiltrante exofítico.

Características clínicas

El carcinoma infiltrante de cuello uterino se suele encontrar en mujeres que nunca se han realizado una prueba de Papanicolaou o sometido a detección selectiva durante muchos años. En estos casos, el carcinoma de cuello uterino suele ser sintomático y las pacientes consultan al médico por un sangrado vaginal no explicado, leucorrea, dolor coital (dispareunia) o disuria. El tratamiento principal es la histerectomía con disección ganglionar; los carcinomas microinfiltrantes pequeños pueden tratarse mediante conización. La radioterapia y la quimioterapia también aportan beneficios en pacientes en las que la cirugía sola no resulte curativa. La mortalidad puede predecirse en función del estadio tumoral y, en el caso de los carcinomas neuroendocrinos (que son agresivos), el tipo celular.

Pólipo endocervical

Los pólipos endocervicales son masas polipoideas benignas que protruyen de la mucosa endocervical (a veces atravesando el exocérvix). Pueden medir incluso algunos centímetros y tienen una superficie lisa y brillante con espacios quísticos subyacentes ocupados por secreciones mucinosas. El epitelio de superficie y el revestimiento de los quistes subyacentes corresponden a las mismas células cilíndricas secretoras de moco que revisten el conducto endocervical. El estroma es edematoso y puede albergar aisladas células mononucleares. La inflamación crónica superpuesta puede producir una metaplasia escamosa del epitelio suprayacente con ulceraciones del mismo. Estas lesiones pueden sangrar y por eso preocupan a los clínicos, aunque carecen por completo de potencial maligno.

RESUMEN

NEOPLASIA DEL CUELLO UTERINO

- Los factores de riesgo del carcinoma de cuello uterino se relacionan con la exposición al VPH, como la edad temprana de la primera relación coital, múltiples parejas sexuales y otros factores, como el tabaquismo y la inmunodeficiencia.
- Casi todos los carcinomas de cuello uterino se deben a infecciones por el VPH, sobre todo por los tipos de alto riesgo 16, 18, 31 y 33; la vacuna frente al VPH previene de forma eficaz

booksmedicos.org

la infección por los tipos de VPH que con más frecuencia se asocian a carcinomas.
- El VPH expresa las proteínas E6 y E7 que inactivan los supresores de tumores p53 y RB, respectivamente, lo que aumenta la proliferación celular y suprime la apoptosis inducida por la lesión del ADN.
- En el cáncer de cuello uterino, el VPH de alto riesgo se integra dentro del genoma del huésped, un acontecimiento que aumenta la expresión de E6 y E7, contribuyendo así a la progresión a un carcinoma.
- La prueba de Papanicolaou es una herramienta de detección selectiva muy eficaz para la detección del SIL y el carcinoma, y ha conseguido reducir de manera significativa la incidencia de carcinoma de cuello uterino. Actualmente, se realizan pruebas de determinación del VPH junto con la prueba de Papanicolaou.

Útero

El cuerpo del útero está constituido por el endometrio, que comprende glándulas y estroma, y el miometrio, que es músculo liso. A continuación se abordan los trastornos más frecuentes e importantes del útero.

ENDOMETRITIS

La inflamación endometrial se clasifica en aguda o crónica según predomine el infiltrado neutrófilo o linfoplasmocítico, respectivamente. El diagnóstico de endometritis crónica se basa en la presencia de células plasmáticas, dado que los linfocitos aparecen incluso en el endometrio normal.

La endometritis es un componente de la enfermedad inflamatoria pélvica y suele ser consecuencia de la infección por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. El estudio histológico revela un infiltrado neutrófilo en el endometrio superficial, que coexiste con un infiltrado linfoplasmocítico estromal. Pueden encontrarse llamativos folículos linfoides, sobre todo en las infecciones por clamidias. La tuberculosis produce una endometritis granulomatosa, que a menudo se asocia a una salpingitis y peritonitis tuberculosas. Aunque aparece en EE. UU., principalmente en inmunodeprimidos, la endometritis tuberculosa es más frecuente en los países en los que la tuberculosis es endémica y se debe incluir en el diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria pélvica de las mujeres que acaban de migrar desde regiones endémicas.

La endometritis puede ser también consecuencia de una retención de un aborto o de restos tras un parto o la presencia de un cuerpo extraño, como un dispositivo intrauterino. Los cuerpos extraños o tejidos retenidos se comportan como un nido para la infección ascendente por la flora vaginal o intestinal. La eliminación del tejido o cuerpo extraño responsable consigue típicamente la resolución del proceso.

A nivel clínico, todas las variantes de endometritis cursan con fiebre, dolor abdominal y trastornos menstruales. Además, aumenta el riesgo de infertilidad y gestación ectópica por las lesiones y cicatrices de las trompas de Falopio.

ADENOMIOSIS

Adenomiosis alude a la presencia de tejido endometrial en el miometrio. Se identifican nidos de estroma o glándulas endometriales (o ambas estructuras) en la parte profunda del miometrio entre los haces musculares. Este tejido endometrial induce una hipertrofia reactiva del miometrio, lo que hace que el útero esté aumentado de tamaño y sea globular, a menudo con un engrosamiento de la pared uterina. La adenomiosis extensa puede producir menorragia, dismenorrea y dolor pélvico, sobre todo antes de la menstruación, y puede coexistir con una endometriosis.

ENDOMETRIOSIS

La endometriosis se define por la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera del útero. Aparece hasta en un 10% de las mujeres durante la edad fértil y en casi la mitad de las pacientes con infertilidad. A menudo, es multifocal y suele afectar a las estructuras pélvicas (ovarios, fondo de saco de Douglas, ligamentos uterinos, trompas y tabique rectovaginal). Con menos frecuencia, se afectan áreas alejadas de la cavidad peritoneal o los tejidos periumbilicales. Con menos frecuencia, se produce afectación a distancia en ganglios, el pulmón e incluso el corazón, músculo esquelético o hueso.

Se han postulado cuatro hipótesis para explicar el origen de las lesiones endometriósicas dispersas, todas ellas viables:
- La *teoría de la regurgitación*, que en este momento es la más aceptada, plantea que el flujo menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio permite la implantación.
- La *teoría de las metástasis benignas* sostiene que el tejido endometrial uterino puede «diseminarse» a distancia a través de los linfáticos y vasos sanguíneos.
- La *teoría metaplásica* plantea, por otro lado, que el epitelio celómico (mesotelio de la pelvis y el abdomen a partir del cual se origina el endometrio) puede sufrir diferenciación endometrial.
- La *teoría de las células madre/progenitoras extrauterinas* plantea que las células progenitoras/madre circulantes de la médula ósea se diferencian en tejido endometrial.

Los estudios realizados indican que el tejido endometriósico no solo está mal situado, sino que es anormal (fig. 19.9). En comparación con el endometrio normal, el tejido endometriósico muestra una mayor concentración de mediadores inflamatorios, sobre todo prostaglandina E_2. Se ha propuesto que la inflamación se debe al reclutamiento y la activación de los macrófagos por parte de los factores elaborados por las células del estroma endometrial. Las células estromales elaboran también aromatasa, lo que provoca una producción local de estrógenos, y estos factores fomentan la supervivencia y persistencia del tejido endometriósico en localizaciones extrañas (un rasgo clave en la patogenia de la endometriosis), lo que también podría explicar la utilidad de los inhibidores de COX-2 y de la aromatasa en el tratamiento de este trastorno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

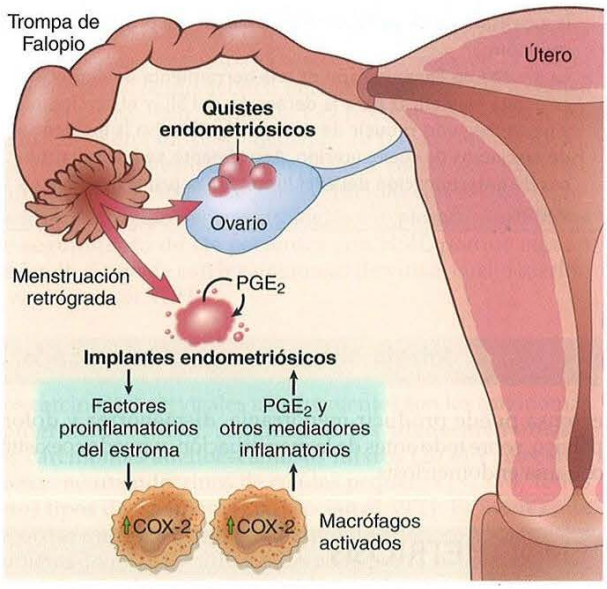


Figura 19.9 Orígenes propuestos para la endometriosis.

MORFOLOGÍA

La **endometriosis** corresponde típicamente a un **endometrio funcionante,** que sufre una hemorragia cíclica. Dado que la sangre se acumula dentro de estos focos aberrantes, macroscópicamente aparecen en forma de nódulos o implantes pardo-rojizos. Su tamaño oscila entre microscópicos y de 1-2 cm de diámetro y se localizan a nivel de la serosa o justo por debajo de la misma. Es frecuente que las lesiones individuales confluyan para generar masas grandes. Cuando se afectan los ovarios, pueden formarse grandes quistes llenos de sangre que aparecen pardos **(quistes de chocolate),** porque la sangre envejece (fig. 19.10). Cuando la sangre se organiza, aparece una fibrosis generalizada, con las consiguientes adherencias con las estructuras pélvicas, lo que puede sellar los extremos fimbriados de las trompas y distorsionar las trompas y los ovarios. El diagnóstico se basa en la identificación de glándulas y estroma endometrial fuera del endometrio.

Figura 19.10 Endometriosis ovárica. Los cortes del ovario muestran un gran quiste endometriósico con sangre degenerada («quiste de chocolate»).

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la endometriosis dependen de la distribución de las lesiones. Las cicatrices extensas de las trompas de Falopio y los ovarios suelen producir molestias abdominales bajas e incluso esterilidad. La afectación de la pared rectal produce dolor con la defecación, y la afectación de la serosa uterina o vesical puede ser origen de dispareunia (dolor con las relaciones coitales) y disuria, respectivamente. Casi todos los casos cursan con una intensa dismenorrea y dolor pélvico por la hemorragia intrapélvica y las adherencias intraabdominales.

HEMORRAGIA UTERINA ANÓMALA

La mujer suele consultar cuando presenta una hemorragia uterina anómala, que puede corresponder a una *menorragia* (hemorragia intensa o prolongada durante la menstruación), *metrorragia* (sangrado irregular entre las menstruaciones) o una hemorragia posmenopáusica. Las causas frecuentes incluyen la hemorragia uterina disfuncional, los pólipos endometriales, los leiomiomas, la hiperplasia endometrial y el carcinoma endometrial.

La causa probable de hemorragia uterina en cualquier caso concreto varía en función de la edad de la paciente (tabla 19.2). La hemorragia uterina anormal sin una lesión orgánica se denomina *hemorragia uterina disfuncional* y la causa más frecuente es la anovulación (ausencia de ovulación). Los ciclos anovulatorios se deben a desequilibrios hormonales y son más frecuentes en la menarquia y en la perimenopausia por las fluctuaciones del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. Causas menos frecuentes de anovulación son:

- *Trastornos endocrinológicos,* como enfermedad tiroidea, suprarrenal o tumores hipofisarios.
- *Lesiones ováricas,* como tumores ováricos funcionantes (tumores de células de la granulosa) o síndrome del ovario poliquístico (v. sección sobre el ovario, más adelante).
- *Trastornos metabólicos generalizados,* como obesidad, malnutrición y otros trastornos sistémicos crónicos.

La hemorragia uterina disfuncional puede aparecer también como consecuencia de una fase luteínica inadecuada, que parece deberse a una producción insuficiente de progesterona en el cuerpo lúteo.

Tabla 19.2 Causas de hemorragias uterinas anómalas por grupo de edad

Grupo de edad	Causas
Prepubertad	Pubertad precoz (origen hipotalámico, hipofisario u ovárico)
Adolescencia	Ciclo anovulatorio
Edad fértil	Complicaciones de la gestación (aborto, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico) Proliferaciones (leiomioma, adenomiosis, pólipos, hiperplasia endometrial, carcinoma) Ciclo anovulatorio Hemorragia disfuncional ovárica (p. ej., fase luteínica inadecuada)
Perimenopausia	Ciclo anovulatorio Descamación irregular Proliferaciones (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Posmenopausia	Proliferaciones (carcinoma, hiperplasia, pólipos) Atrofia endometrial

booksmedicos.org

RESUMEN

TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DEL ENDOMETRIO

- Adenomiosis alude al crecimiento del endometrio dentro del miometrio, con aumento de tamaño uterino.
- Endometriosis es la aparición de glándulas y estroma endometrial fuera del útero y suele afectar el peritoneo pélvico o abdominal. En raras ocasiones, se afectan tejidos alejados, como el pulmón o los ganglios linfáticos.
- El endometrio ectópico de la endometriosis sufre hemorragias cíclicas y es una causa frecuente de dismenorrea y dolor pélvico.

LESIONES PROLIFERATIVAS ENDOMETRIALES Y MIOMETRIALES

Las lesiones proliferativas más frecuentes del cuerpo uterino son la hiperplasia endometrial, los carcinomas endometriales, los pólipos endometriales y los tumores de músculo liso. Todos ellos suelen manifestarse como una hemorragia uterina anormal.

Hiperplasia endometrial

El exceso de estrógenos en relación con la progesterona puede inducir una proliferación exagerada del endometrio (hiperplasia) cuando es lo bastante prolongado o intenso, lesión que es un importante precursor del carcinoma endometrial. Una causa frecuente del exceso de estrógenos es la obesidad, dado que el tejido adiposo convierte los precursores de los esteroides en estrógenos. Otras posibles causas de exceso de estrógenos son el fallo de la ovulación (perimenopausia), la administración prolongada de esteroides estrogénicos sin contrarrestarlos con progesterona y las lesiones ováricas productoras de estrógenos (como el síndrome del ovario poliquístico y los tumores de las células de la teca-granulosa ováricos).

La hiperplasia endometrial se divide en dos categorías en función de la presencia de atipia citológica: hiperplasia sin atipia y con atipia (fig. 19.11). La importancia de esta clasificación es que la aparición de atipia citológica se correlaciona con el desarrollo o existencia simultánea de un carcinoma endometrial. La hiperplasia sin atipia se asocia a un riesgo bajo (1-3%) de progresión a carcinoma endometrial, mientras que la hiperplasia endometrial con atipia, llamada también *neoplasia intraepitelial endometrial (NIE)*, se asocia a un riesgo muy superior (20-50%). Cuando se diagnostica una hiperplasia con atipia se debería valorar bien la presencia de cáncer y suele obligar a una histerectomía en las pacientes que no desean conservar la fertilidad. En las pacientes más jóvenes, el tratamiento con dosis altas de gestágenos es una alternativa para tratar de conservar el útero.

Los estrógenos no contrarrestados son un factor de riesgo del carcinoma endometrial más frecuente (v. más adelante) y se ha descrito inactivación del gen supresor de tumores *PTEN* con una notable frecuencia en la hiperplasia con atipia (50% de casos aproximadamente) y el carcinoma endometrioide (> 70%). Estos datos, junto con la información clínico-patológica y epidemiológica, indican que la hiperplasia con atipia es una lesión precursora del carcinoma endometrioide de endometrio.

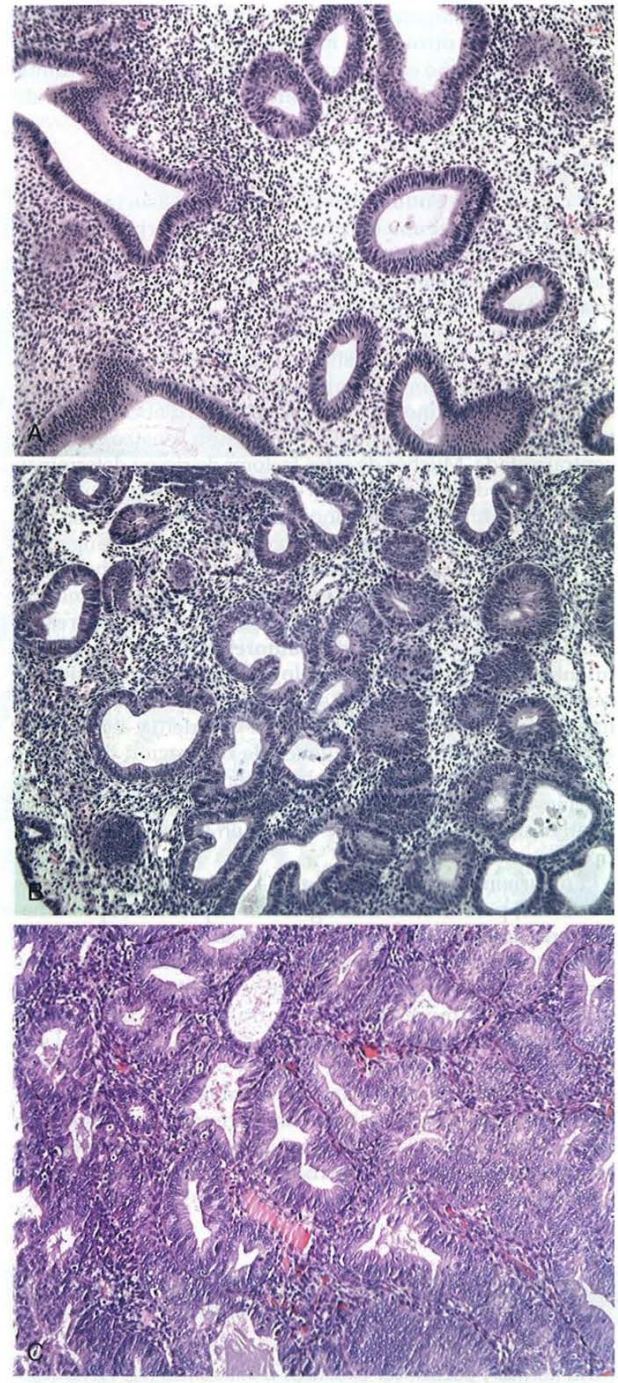


Figura 19.11 Hiperplasia endometrial. (A) Endometrio anovulatorio o «desorganizado» que alberga glándulas dilatadas. (B) Hiperplasia sin atipia caracterizada por nidos de glándulas densamente agrupadas. (C) Hiperplasia con atipia, que se caracteriza por amontonamiento de las glándulas y atipia celular.

Carcinoma endometrial

En EE. UU. y otros muchos países occidentales, el carcinoma de endometrio es el tumor maligno más frecuente del aparato genital femenino. Suele aparece entre los 55 y los 65 años y es raro antes de los 40. El carcinoma endometrial puede dividirse en dos grandes categorías distintas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

histológica y patogénicamente: carcinoma endometrioide y seroso. Existen otros tipos menos frecuentes de carcinoma endometrial, como el carcinoma de células claras o el tumor mülleriano mixto (carcinosarcoma), que no se analizan de forma detallada.

Patogenia

Los carcinomas endometrioides aparecen asociados a un exceso de estrógenos en presencia de hiperplasia endometrial en mujeres perimenopáusicas, mientras que los carcinomas serosos lo hacen sobre una atrofia endometrial en las ancianas posmenopáusicas. El *tipo endometrioide* representa un 80% de los casos de carcinoma endometrioide. Estos tumores se llaman así por su parecido histológico con las glándulas endometriales normales. Los factores de riesgo de este tipo de carcinoma son: 1) obesidad; 2) diabetes; 3) hipertensión; 4) infertilidad, y 5) exposición a estrógenos no contrarrestada. Muchos de estos factores de riesgo determinan un aumento de la estimulación estrogénica del endometrio y se asocian a hiperplasia endometrial. De hecho, se sabe bien que el tratamiento de sustitución estrogénica prolongado y los tumores ováricos secretores de estrógenos aumentan el riesgo de sufrir carcinoma endometrioide de endometrio. **Las mutaciones de los genes de reparación de errores en el ADN y el gen supresor de tumores *PTEN* son acontecimientos iniciales en el desarrollo escalonado de este tipo de carcinoma endometrioide.** Las mujeres con mutaciones en la línea germinal de *PTEN* (síndrome de Cowden) y alteraciones en la línea germinal de los genes de reparación de errores en el ADN (síndrome de Lynch) presentan un alto riesgo de sufrir este cáncer. Se describen mutaciones en *TP53*, pero son relativamente infrecuentes y tardías en la aparición de este tipo de tumor.

La *variante serosa* de carcinoma endometrial es menos frecuente, pero mucho más agresiva. Representa aproximadamente un 15% de los tumores y no se asocia a estrógenos no compensados o hiperplasia endometrial. Casi todos los casos de carcinoma seroso tienen mutaciones del gen supresor de tumores *TP53*, mientras que las mutaciones en los genes reparadores de errores del ADN y *PTEN* son infrecuentes. Los tumores serosos vienen antecedidos por una lesión llamada carcinoma intraepitelial endometrial seroso (CIES), en la que con frecuencia se identifican mutaciones de *TP53*, lo que sugiere una función precoz de estas mutaciones en el desarrollo de este tipo de carcinoma endometrial.

MORFOLOGÍA

Los **carcinomas endometrioides** recuerdan mucho al endometrio normal y pueden ser exofíticos o infiltrantes (fig. 19.12A,B). Incluyen una serie de tipos histológicos, incluida la diferenciación mucinosa, tubárica (ciliada) y escamosa. Los carcinomas endometrioides suelen infiltrar el miometrio y pueden acceder a espacios vasculares (invasión linfovascular) y también producen metástasis en ganglios regionales. Los carcinomas endometrioides se gradan en tres grados (1-3) según la diferenciación.

Los **carcinomas serosos** crecen típicamente en pequeños penachos y papilas con una importante atipia citológica. También pueden formar glándulas y estos casos pueden generar dudas diagnósticas con el carcinoma endometrioide, aunque la atipia citológica es mucho más importante. Los carcinomas serosos se comportan de forma agresiva y se consideran por definición de alto grado. La inmunohistoquímica muestra una tinción difusa e intensa para p53 en el carcinoma seroso (fig. 19.12C,D), hallazgo que se correlaciona con la presencia de mutaciones de *TP53* (se acumula p53 mutante y por eso se detecta con facilidad con las tinciones).

Características clínicas

Los carcinomas endometriales suelen cursar con una hemorragia irregular o posmenopáusica. Al progresar, el útero aumenta de tamaño y se fija a estructuras circundantes porque el cáncer infiltra los tejidos que lo rodean. El carcinoma endometrioide suele tardar en producir metástasis, aunque, si no se trata, acaba diseminándose a los ganglios regionales y a distancia. Con tratamiento, la supervivencia a los 5 años del carcinoma endometrioide en estadio precoz es del 90%, aunque esta cifra disminuye de forma muy importante en los tumores de estadios más avanzados. El pronóstico del carcinoma seroso depende mucho de la estadificación quirúrgica, aunque su comportamiento agresivo determina que suela presentarse en estadios avanzados de mal pronóstico.

RESUMEN

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL Y CARCINOMA ENDOMETRIAL

- La hiperplasia endometrial aparece por la presencia de estrógenos endógenos o exógenos no contrarrestados.
- Los factores de riesgo para el desarrollo de una hiperplasia endometrial incluyen ciclos anovulatorios, síndrome del ovario poliquístico, tumores ováricos productores de estrógenos, obesidad y tratamiento estrogénico no compensado con gestágenos.
- La hiperplasia se clasifica en función de la atipia citológica, que determina el riesgo de evolucionar a carcinoma endometrioide.
- Los datos clínicos y moleculares permiten reconocer dos tipos fundamentales de carcinoma de endometrio:
  - *Carcinoma endometrioide* asociado a un exceso de estrógenos y a una hiperplasia endometrial. Los cambios moleculares iniciales incluyen la inactivación de los genes reparadores de errores en el ADN y el gen *PTEN*.
  - El *carcinoma seroso* de endometrio afecta a ancianas y suele asociarse a atrofia endometrial y a una lesión precursora definida, el carcinoma intraepitelial seroso. Las mutaciones del gen *TP53* son una alteración precoz, que suele aparecer ya en el carcinoma intraepitelial endometrial seroso, además del carcinoma seroso infiltrante.
- El estadio es el principal factor determinante de la supervivencia en ambos tipos. Los tumores serosos suelen manifestarse con más frecuencia con extensión extrauterina y por eso su pronóstico es peor que el del carcinoma endometrioide.

Pólipos endometriales

Estos pólipos suelen ser sésiles y su tamaño oscila entre 0,5 y 3 cm de diámetro. Los pólipos más grandes pueden proyectarse de la mucosa endometrial hacia la cavidad uterina y están constituidos por un endometrio que recuerda al basal, con frecuentes arterias musculares pequeñas. Algunas glándulas

booksmedicos.org

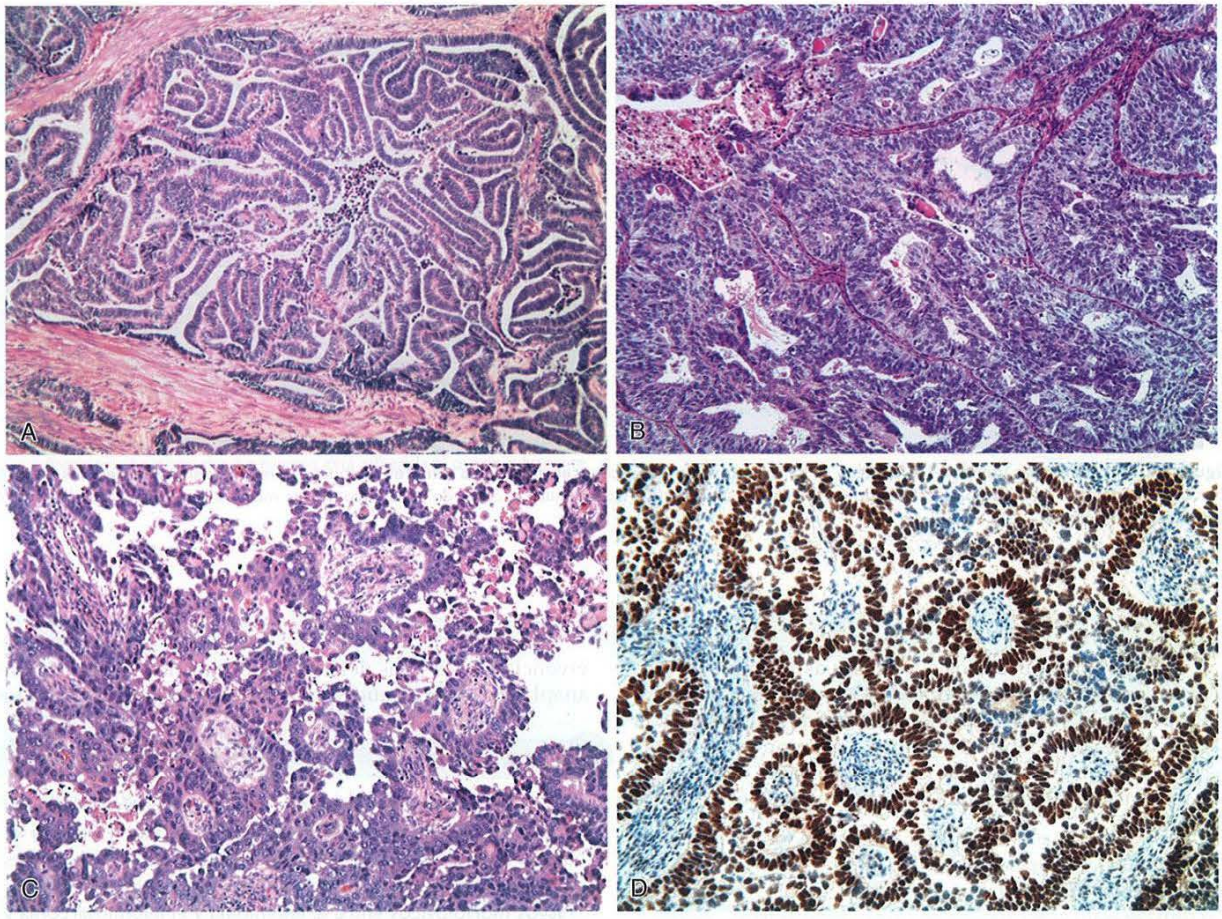


Figura 19.12 Carcinoma endometrial. (A) Tipo endometrioide, grado 1, con infiltración del miometrio y que crece con un patrón glandular. (B) Tipo endometrioide, grado 3, con un patrón de crecimiento predominantemente sólido. (C) Carcinoma seroso endometrial con formación de papilas y llamativa atipia citológica. (D) La tinción inmunohistoquímica muestra acumulación de p53, hallazgo asociado a la mutación de *TP53*.

tienen una arquitectura normal, pero otras muestran dilataciones quísticas. Las células del estroma son monoclonales y con frecuencia presentan un reordenamiento de la región del cromosoma 6p21, por lo que representan el componente neoplásico del pólipo.

Aunque los pólipos endometriales pueden aparecer a cualquier edad, son más frecuentes alrededor de la menopausia. Su principal importancia clínica es que ocasionan una hemorragia uterina anormal.

Leiomioma

Los tumores benignos originados en las células musculares lisas miometriales se deben llamar de forma correcta *leiomiomas*, pero su dureza hace que en clínica a menudo se use el término *fibroide*. Los leiomiomas son el tumor benigno más frecuente en las mujeres y aparecen en un 30-50% de las mujeres en edad fértil y sobre todo en las de raza negra. Estos tumores se asocian a varias alteraciones cromosómicas que aparecen con frecuencia, como reordenamientos de los cromosomas 6 y 12 que se describen también en otras neoplasias benignas, como pólipos endometriales o lipomas. Se han identificado mutaciones en el gen *MED12*, que codifica un componente del complejo de transcripción de la ARN polimerasa, hasta en un 70% de los leiomiomas. Actualmente, no se comprende el mecanismo por el que las mutaciones de *MED12* contribuyen al desarrollo de los leiomiomas. Los estrógenos y posiblemente los anticonceptivos orales estimulan el crecimiento de estas lesiones, que suelen disminuir de tamaño tras la menopausia.

MORFOLOGÍA

Los leiomiomas son masas blanco-grisáceas firmes **bien delimitadas** con una **superficie de corte arremolinada** característica. Pueden aparecer solos, pero lo más habitual es que aparezcan **tumores múltiples** dispersos por todo el útero, en forma de lesiones que van desde pequeños nódulos a tumores grandes (fig. 19.13) y que pueden hacer que el tamaño del útero disminuya. Algunos se encuentran en el seno del miometrio (intramurales), pero otros se localizan por debajo del endometrio (submucosos) o de la serosa (subserosos). En esta última localización, los tumores pueden prolongarse sobre un tallo adelgazado e incluso llegar a unirse con órganos circundantes, de los que obtienen el riego (leiomiomas **parásitos**). El estudio histológico muestra tumores caracterizados por **haces de células musculares lisas** parecidas al miometrio normal. Pueden existir focos de fibrosis, calcificación y pérdida de consistencia degenerativa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

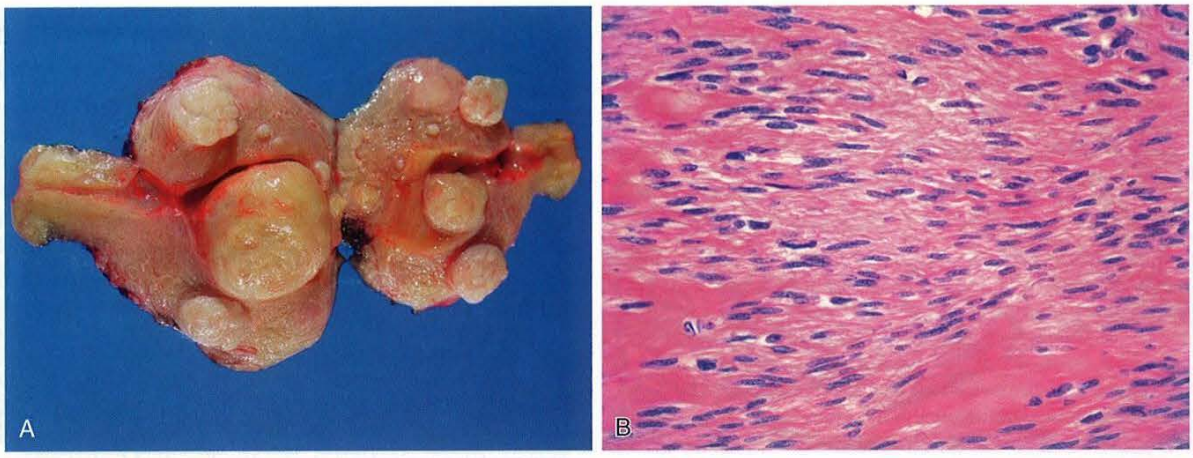


Figura 19.13 Leiomiomas uterinos. (A) El útero se ha abierto y permite reconocer numerosos tumores submucosos, miometriales y subserosos de color blanco-gris, todos con un aspecto arremolinado característico al corte. (B) Aspecto microscópico de un leiomioma que muestra haces de células musculares lisas de aspecto normal.

Los leiomiomas uterinos suelen ser asintomáticos y se identifican de forma incidental en la exploración habitual de la pelvis. El signo de presentación más frecuente es la menorragia, con o sin metrorragia. Los leiomiomas raras veces evolucionan a sarcomas (si es que lo hacen alguna vez) y la presencia de lesiones múltiples no aumenta el riesgo de malignidad.

Leiomiosarcoma

Los leiomiosarcomas uterinos aparecen prácticamente siempre *de novo* a partir de células mesenquimatosos del miometrio. Casi siempre son solitarios y suelen afectar a mujeres posmenopáusicas, a diferencia de los leiomiomas, que con frecuencia son múltiples y suelen originarse en las mujeres premenopáusicas.

Estos tumores suelen recidivar tras la cirugía y muchos provocan metástasis, típicamente pulmonares, con una supervivencia a los 5 años del 40%. El pronóstico de los tumores anaplásicos es peor que el de los tumores bien diferenciados.

MORFOLOGÍA

Los leiomiosarcomas suelen ser **masas necróticas blandas y hemorrágicas.** Su aspecto histológico es muy variable y va desde tumores muy parecidos a los leiomiomas a neoplasias muy anaplásicas. Los tumores bien diferenciados pueden tener rasgos morfológicos entre el leiomioma y el leiomiosarcoma y a veces se denominan tumores musculares lisos de potencial maligno incierto. Los rasgos diagnósticos del leiomiosarcoma incluyen **necrosis tumoral, atipia citológica y mitosis.** Dado que a veces algunos tumores musculares lisos benignos tienen muchas mitosis, sobre todo en las mujeres jóvenes, es importante valorar estos tres rasgos para poder diagnosticar malignidad.

Trompas de Falopio

El trastorno más frecuente de la trompa de Falopio es la inflamación (salpingitis), casi siempre como parte de la enfermedad inflamatoria pélvica. Otros trastornos menos frecuentes son la gestación ectópica (tubárica) y la endometriosis.

La *inflamación de las trompas de Falopio* se debe casi siempre a una infección. Además de la gonorrea, otros gérmenes distintos, como *Chlamydia, Mycoplasma hominis,* coliformes y (en el posparto) estreptococos y estafilococos son los principales responsables. Los cambios morfológicos causados por los gonococos son parecidos a los descritos en el aparato genital masculino (v. capítulo 18). Las infecciones por coliformes, estreptococos y estafilococos pueden atravesar la pared de la trompa y causar infecciones hematógenas que alcanzan sitios alejados. La salpingitis tuberculosa es mucho menos frecuente y casi siempre se asocia a una endometritis tuberculosa. Todos los tipos de salpingitis pueden cursar con fiebre, dolor abdominal bajo o pélvico y masas pélvicas, que son consecuencia de la distensión de las trompas por exudado o restos inflamatorios (fig. 19.14). Las adherencias entre la trompa inflamada y el ovario y los tejidos ligamentosos adyacentes pueden provocar abscesos tuboováricos, lo que provoca adherencias entre la trompa y el ovario cuando cede la inflamación. Incluso más graves son las adherencias de los pliegues tubáricos, que se asocian a un aumento del riesgo de gestación ectópica tubárica (comentada más adelante). Las lesiones o la obstrucción de la luz de la trompa pueden producir esterilidad permanente.

Aunque antes se pensaba que era poco frecuente, parece que el adenocarcinoma primario de la trompa de Falopio puede ser el verdadero origen de los carcinomas serosos de alto grado que antes se consideraban de origen ovárico. Los estudios han descrito la existencia de carcinoma intraepitelial seroso tubárico (CIST) en los extremos fimbriados

booksmedicos.org

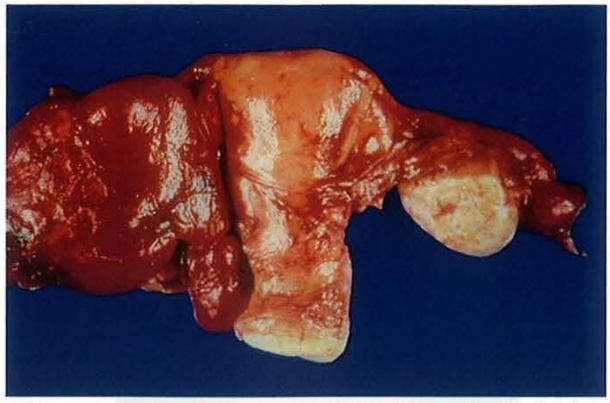


Figura 19.14 Enfermedad inflamatoria pélvica, bilateral y asimétrica. La trompa y el ovario a la izquierda del útero están totalmente ocultos por una masa inflamatoria hemorrágica. La trompa está adherida al ovario adyacente en el lado contrario.

de las trompas de Falopio. Igual que sucede con la lesión precursora del carcinoma seroso de cuerpo uterino, los focos de CIST tienen mutaciones de *TP53* en más del 90% de los casos. Es frecuente encontrar este tipo de lesiones en las trompas que se extirpan de forma profiláctica en mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* y con menos frecuencia en mujeres que se extirpan las trompas por otros motivos sin factores de riesgo genéticos conocidos. Esto ha llevado a plantear que los carcinomas serosos ováricos «esporádicos» (se comentan más adelante) también se originan en la trompa y, dada la estrecha asociación entre las fimbrias de la misma y el ovario y el acceso de estas a la cavidad peritoneal, los carcinomas de la trompa suelen afectar al ovario, el peritoneo y la cavidad peritoneal cuando se diagnostican.

Ovarios

QUISTES FOLICULARES Y DEL CUERPO LÚTEO

Los quistes foliculares y del cuerpo lúteo son tan frecuentes que podrían considerarse variantes de la normalidad. Estas lesiones inocentes se originan a partir de folículos de de Graaf que no se rompen o de folículos que se rompen y luego se sellan de forma inmediata. Estos quistes suelen ser múltiples y aparecen por debajo de la serosa del ovario. Típicamente, son pequeños (1-1,5 cm de diámetro) y están llenos de líquido seroso claro. En algunas ocasiones, se hacen lo suficientemente grandes (4-5 cm) como para generar masas palpables y producir dolor pélvico. Cuando son pequeños, se revisten por células de la granulosa o luteínicas, pero, al acumularse líquido, la presión puede atrofiar estas células. A veces, los quistes se rompen y ocasionan una hemorragia intraperitoneal y síntomas peritoneales (abdomen agudo).

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El *síndrome del ovario poliquístico* (llamado antes *síndrome de Stein-Leventhal*) es un trastorno endocrino complejo caracterizado por hiperandrogenismo, alteraciones menstruales, ovarios poliquísticos, anovulación crónica y reducción de la fertilidad. La paciente suele consultar después de la menarquia durante la adolescencia o primeros años adultos por oligomenorrea, hirsutismo, infertilidad y a veces obesidad.

Los ovarios miden el doble de lo normal, son blanco grisáceo y tienen una corteza externa lisa tachonada de quistes subcorticales de 0,5-1,5 cm de diámetro. El estudio histológico revela una cápsula ovárica engrosada y fibrótica que recubre innumerables quistes foliculares revestidos por células de la granulosa con una teca interna luteinizada hiperplásica. Llama la atención la ausencia constante de cuerpos lúteos en el ovario.

TUMORES OVÁRICOS

Se estimó que en EE. UU. se diagnosticarían en 2016 más de 20.000 cánceres de ovario que provocarían más de 14.000 muertes, lo que convierte a este tipo de tumor en la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres. Los tumores de ovario son muy variados porque pueden originarse en cualquiera de los tres tipos celulares presentes en el ovario normal: el epitelio de superficie multipotencial (celómico), las células germinales totipotenciales y las células de los cordones sexuales-estroma. Las neoplasias de origen epitelial representan la gran mayoría de los tumores ováricos y su variante maligna constituye casi un 90% de todos los cánceres de ovario (tabla 19.3). Los tumores de células germinales y de los cordones sexuales-estroma son mucho menos frecuentes y representan un 20-30% de los tumores de ovario y, en conjunto, corresponden a menos del 10% de los tumores malignos.

Tumores del epitelio de superficie

La mayor parte de los tumores ováricos se originan en la trompa de Falopio o en quistes epiteliales de la corteza del ovario (fig. 19.15). Como se ha comentado anteriormente, los estudios han demostrado que muchos de los tumores que se consideraban originados en el epitelio celómico que recubre la superficie del ovario parecen hacerlo en realidad en las fimbrias de la trompa de Falopio (v. fig. 19.15). El epitelio que recubre los quistes corticales puede proceder del epitelio de superficie ovárico desplazado o del revestimiento de la trompa de Falopio. Estos pueden sufrir metaplasia o transformación neoplásica para generar una serie de tumores epiteliales distintos. Las lesiones benignas suelen ser quísticas (cistoadenomas) y pueden acompañarse de estroma (cistoadenofibroma). Los tumores malignos pueden ser quísticos (cistoadenocarcinoma) o sólidos (carcinoma). Algunos tumores epiteliales ováricos se clasifican dentro de una categoría intermedia, que se suele denominar tumores *borderline*. Aunque la mayor parte de estas lesiones tienen un comportamiento benigno, pueden recidivar y algunos progresan a carcinoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tabla 19.3 Frecuencia de los principales tumores ováricos

Tipo	Porcentaje de los tumores ováricos malignos	Porcentaje que son bilaterales
Seroso	47	
Benigno (60%)		25
Borderline (15%)		30
Maligno (25%)		65
Mucinoso	3	
Benigno (80%)		5
Borderline (10%)		10
Maligno (10%)		< 5
Carcinoma endometrioide	20	30
Carcinoma indiferenciado	10	—
Carcinoma de células claras	6	40
Tumor de células de la granulosa	5	5
Teratoma	1	
Benigno (96%)		15
Maligno (4%)		Infrecuente
Metástasis	5	> 50
Otros	3	—

Los factores de riesgo importantes de cáncer de ovario incluyen la nuliparidad, los antecedentes familiares y las mutaciones en la línea germinal de algunos genes supresores de tumores. Se describe una incidencia más alta de carcinoma en las mujeres solteras y en las casadas con baja paridad. Es interesante que el uso prolongado de anticonceptivos orales reduce el riesgo. Aproximadamente un 5-10% de los carcinomas de ovario son familiares y la mayor parte se asocian a mutaciones de los genes supresores de tumores *BRCA1* o *BRCA2*. Como se comenta más adelante, las mutaciones de estos dos genes se asocian también al carcinoma de mama hereditario. El riesgo medio de sufrir cáncer de ovario durante la vida es de aproximadamente un 30% en las portadoras de *BRCA1* y el riesgo es algo menor en las portadoras de *BRCA2*. A diferencia de lo que sucede en el carcinoma de ovario familiar, las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* solo se encuentran en un 8-10% de los carcinomas de ovario esporádicos, que parecen originarse por mecanismos moleculares alternativos.

Tumores serosos

Los tumores serosos son los tumores más frecuentes en general del epitelio ovárico y también representan el mayor porcentaje de los tumores ováricos malignos. Aproximadamente un 60% son benignos, un 15% son *borderline* y un 25% son malignos. Las lesiones benignas suelen afectar a pacientes de 30 a 40 años y los tumores serosos malignos son más frecuentes entre los 45 y los 65 años.

Existen dos tipos de carcinomas serosos, de bajo grado y de alto grado. El primero aparece a partir de lesiones benignas o *borderline* y progresa lentamente de forma escalonada para dar origen a un carcinoma infiltrante. Estos tumores de bajo grado se asocian a mutaciones en los genes que codifican las proteínas transmisoras de señales, como *KRAS*, un miembro de la familia de genes *RAS*. Los tumores serosos de alto grado se desarrollan con rapidez. Como se ha descrito anteriormente, muchas de estas lesiones de alto grado aparecen en las fimbrias de la trompa a partir de un carcinoma intraepitelial seroso tubárico, en lugar de hacerlo del epitelio celómico del ovario. Las mutaciones de *TP53* son casi ubicuas en el carcinoma seroso de alto grado y se describen en más del 95% de los casos. Otros genes que suelen estar mutados son los supresores de tumores *NF1* y *RB*, además de *BRCA1* y *BRCA2* en los cánceres de ovario familiares.

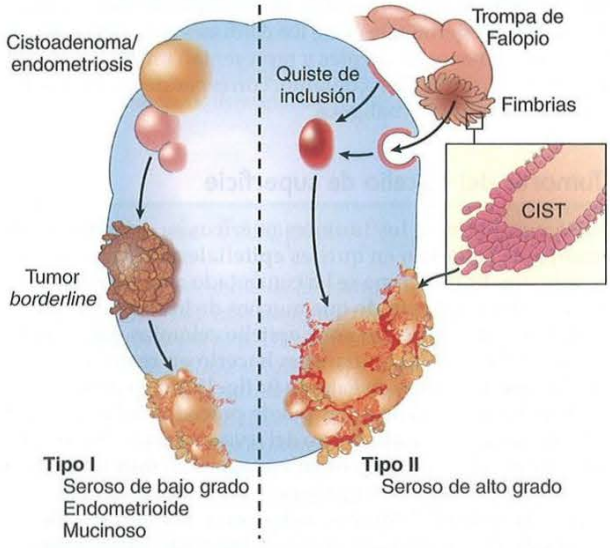


Figura 19.15 Origen de las distintas neoplasias ováricas. Los tumores de tipo I progresan a partir de tumores benignos y atraviesan una fase de tumor *borderline*, que puede dar lugar a un carcinoma de bajo grado. Los tumores de tipo II se originan a partir de quistes de inclusión/epitelio de la trompa de Falopio a través de unas lesiones precursoras intraepiteliales con frecuencia no identificadas. Tienen rasgos de alto grado y la histología más frecuente es serosa. *CIST*, carcinoma intraepitelial seroso de la trompa.

MORFOLOGÍA

La mayor parte de los tumores serosos son estructuras quísticas de ovoideas a esféricas grandes, que llegan a medir 30-40 cm de diámetro. **Aproximadamente un 25% de los tumores benignos son bilaterales.** En los tumores benignos, la serosa es lisa y brillante. Por el contrario, la superficie de los adenocarcinomas suele mostrar irregularidades que se corresponden con focos de infiltración de la serosa por el tumor. Al corte, los tumores quísticos pequeños suelen tener una sola cavidad, mientras que los grandes se suelen dividir por tabiques múltiples en masas multiloculadas. Los espacios quísticos suelen estar llenos de líquido seroso claro. En las cavidades quísticas, se reconocen proyecciones papilares, más llamativas en los tumores malignos (fig. 19.16).

El estudio histológico de los tumores benignos revela una capa única de **células epiteliales cilíndricas** que revisten el quiste. A menudo contienen cilios. Los **cuerpos de psamoma** (concreciones calcificadas laminadas concéntricas) son frecuentes en las puntas de las papilas. El carcinoma de alto grado muestra una notable atipia citológica, con complejas formaciones papilares multiestratificadas y, por definición, se deben identificar nidos o sábanas de células epiteliales malignas que infiltran el estroma ovárico. Los **tumores *borderline*** se encuentran entre las variantes claramente benignas y las francamente malignas,

booksmedicos.org

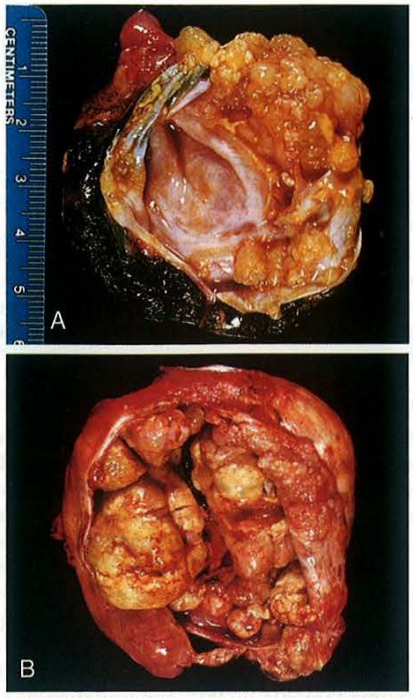


Figura 19.16 Tumores serosos de ovario. (A) Cistoadenoma seroso *borderline* abierto para mostrar una cavidad quística revestida por delicados crecimientos papilares de tumor. (B) Cistoadenocarcinoma. El quiste está abierto y muestra una gran masa tumoral, muy voluminosa. *(Por cortesía del Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

porque muestran menos atipia citológica y no infiltran el estroma. Los tumores *borderline* pueden producir una siembra peritoneal, pero por suerte los implantes de tumor suelen ser «no infiltrantes». En general, los tumores serosos malignos crecen por toda la cavidad peritoneal y metastatizan en ganglios regionales hasta los periaórticos; las metástasis linfáticas y hematógenas a distancia son infrecuentes.

El pronóstico de las pacientes con carcinomas serosos de alto grado es malo, incluso tras la cirugía y la quimioterapia, y depende mucho del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La supervivencia a los 5 años de las mujeres con carcinoma limitado a un ovario se aproxima al 90%, pero disminuye de forma rápida en los estadios más avanzados, hasta ser inferior al 40% en algunos casos. Por el contrario, los tumores *borderline* se asocian a una supervivencia casi del 100%. Es importante recordar que las pacientes con tumores que albergan la mutación de *BRCA1/2* suelen tener mejor pronóstico que las que no presentan estas alteraciones genéticas.

Tumores mucinosos

Existen dos diferencias entre los tumores mucinosos y serosos: el epitelio neoplásico corresponde a células secretoras de mucina y es mucho menos probable que las lesiones mucinosas sean malignas. En general, solo un 10% de ellos lo son y otro 10% son *borderline*, de forma que un 80% son benignos.

MORFOLOGÍA

El estudio macroscópico de los tumores mucinosos muestra masas quísticas, que pueden ser indistinguibles de los tumores serosos, salvo por la naturaleza mucinosa del contenido. Sin embargo, **es más probable que sean grandes** y multiquísticas (fig. 19.17A). **La penetración de la serosa y las zonas de crecimiento sólido son sugestivas de malignidad.** El quiste se reviste por células epiteliales secretoras de mucina (fig. 19.17B). Los tumores malignos se caracterizan por áreas de crecimiento sólido, estratificación de las células, atipia citológica e infiltración del estroma.

Comparados con los tumores serosos, es mucho menos probable que los mucinosos sean bilaterales. Este rasgo sirve en ocasiones para diferenciar los tumores mucinosos ováricos de las metástasis de los adenocarcinomas mucinosos de origen digestivo (los denominados **«tumores de Krukenberg»**), que suelen cursar como masas ováricas bilaterales.

La rotura de un tumor mucinoso de ovario puede producir siembra peritoneal, pero es típica la regresión espontánea de estos depósitos. La implantación estable de células tumorales mucinosas en el peritoneo con producción de gran cantidad de mucina se llama **seudomixoma peritoneal** y, en la mayor parte de los casos, se debe a una diseminación metastásica de tumores digestivos, sobre todo apendiculares (v. capítulo 15).

El pronóstico del cistoadenocarcinoma mucinoso es algo mejor que el de su equivalente seroso, aunque el principal factor determinante del pronóstico es el estadio, no el tipo histológico (seroso frente a mucinoso). Las mutaciones de *KRAS* se detectan en un 50% de los carcinomas mucinosos de ovario aproximadamente, pero esto no permite diferenciarlos de los tumores digestivos metastásicos, dado que estos se asocian a una elevada frecuencia de estas mutaciones.

Tumores endometrioides

Estos tumores pueden ser sólidos o quísticos y a veces se asocian a endometriosis. El estudio microscópico muestra formación de glándulas tubulares, parecidas a las endometriales, en el revestimiento de los espacios quísticos. Aunque existen variantes benignas y *borderline*, los tumores endometrioides suelen ser malignos. Son bilaterales en un 30% de los casos y un 15-30% de las mujeres con estos tumores ováricos tienen un carcinoma endometrial simultáneo. Igual que sucede con el carcinoma de tipo endometrioide de endometrio, los carcinomas endometrioides de ovario suelen tener mutaciones del gen supresor de tumores *PTEN* y también de otros genes que regulan al alza la transmisión de señales por PI3K-AKT.

Tumor de Brenner

El tumor de Brenner es un tumor ovárico infrecuente, sólido y con frecuencia unilateral constituido por abundante estroma en el que se reconocen nidos de epitelio de tipo transicional que recuerdan al que reviste el tracto urinario. En algunos casos, los nidos son quísticos y se revisten por células cilíndricas secretoras de moco. Los tumores de Brenner suelen estar encapsulados y la superficie de corte es blanco-grisácea. Su tamaño oscila entre unos pocos centímetros y 20 cm. Estos tumores pueden originarse a partir del epitelio de superficie o del epitelio urogenital que queda atrapado en la cresta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

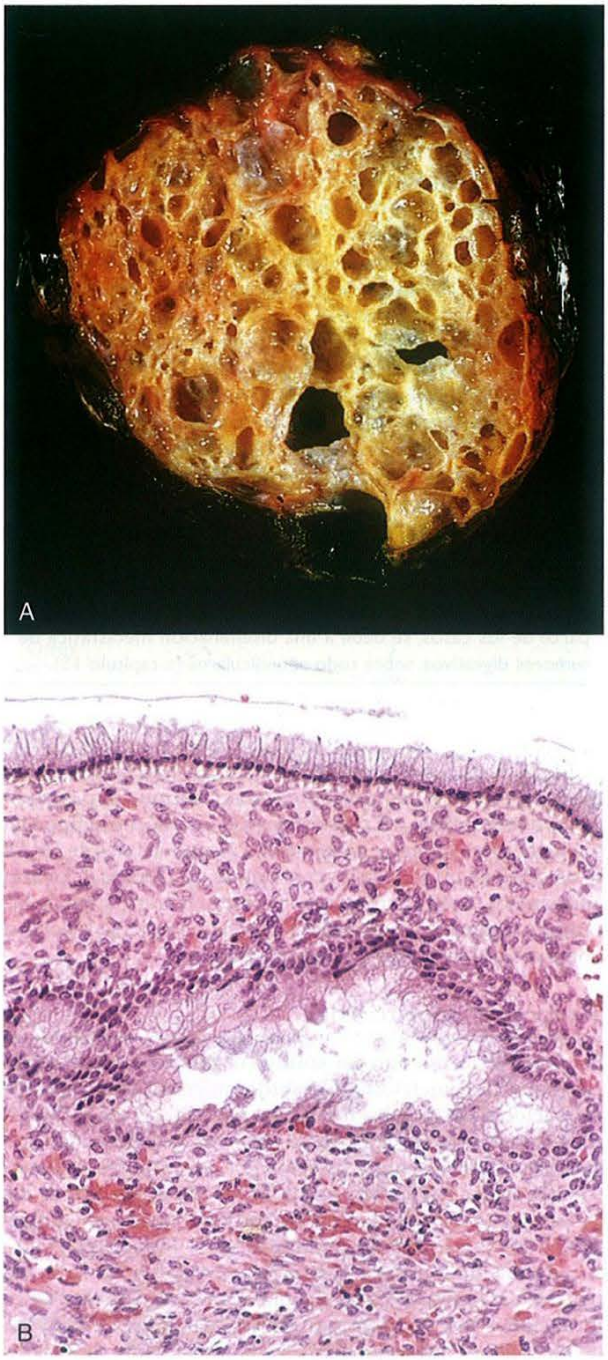


Figura 19.17 Cistoadenoma mucinoso de ovario. (A) Cistoadenoma mucinoso con aspecto multiquístico y tabiques delicados. Obsérvese la presencia de mucina brillante en los quistes. (B) Revestimiento de células cilíndricas en un cistoadenoma mucinoso.

germinal. Aunque la mayoría son benignos, se han descrito casos malignos y *borderline*.

Otros tumores ováricos

Muchos otros tipos de tumores derivados de las células germinales y de los cordones sexuales-estroma se originan en el ovario, pero solo los teratomas derivados de las células germinales son lo bastante frecuentes como para merecer un comentario. La tabla 19.4 resume algunos de los rasgos más importantes de otras neoplasias de las células germinales y los cordones sexuales-estroma.

Teratomas

Los teratomas son un 15-20% de los tumores ováricos. Una característica preocupante de estos tumores es que muestran predilección por afectar a pacientes en las dos primeras décadas de la vida y todavía más, porque cuanto más joven es la paciente, mayor será el riesgo de malignidad. Más del 90% de estas neoplasias de células germinales corresponden a teratomas quísticos maduros benignos y la variante maligna inmadura es rara.

Teratomas quísticos benignos (maduros)

Los teratomas quísticos benignos (maduros) se caracterizan por la presencia de tejidos maduros derivados de las tres capas de células germinales: ectodermo, endodermo y mesodermo. Estos tumores suelen contener quistes revestidos por epidermis y llenos de anejos epiteliales, motivo por el cual se suelen denominar *quistes dermoides*. La mayoría se descubren en mujeres jóvenes como masas ováricas o de forma incidental en las radiografías o tomografías de abdomen porque contienen focos de calcificación causados por las estructuras parecidas a dientes que existen en su seno. Aproximadamente un 90% son unilaterales y se afecta más el lado derecho. En raras ocasiones, estas masas quísticas superan 10 cm de diámetro. Al corte están llenos de secreción sebácea y marañas de pelos, que cuando se retiran permiten ver un revestimiento epidérmico piloso (fig. 19.18). En ocasiones, se reconoce una proyección nodular en la que protruye un diente. También pueden identificarse focos de hueso y cartílago y nidos de epitelio bronquial o digestivo, entre otros tejidos.

Por motivos desconocidos, estas neoplasias producen en algunos casos infertilidad y tienen tendencia a torsionarse (en un 10-15% de los casos), causando una urgencia quirúrgica aguda. Una complicación paraneoplásica infrecuente, aunque fascinante, es la encefalitis límbica, que puede afectar a mujeres con teratomas que contienen tejido neural y que suele remitir cuando se extirpa el tumor. Se produce la transformación maligna, habitualmente a carcinoma epidermoide, en un 1% de los casos.

Teratomas malignos inmaduros

Los teratomas malignos (inmaduros) aparecen en fases tempranas de la vida y la edad media cuando se diagnostican son 18 años. Se trata típicamente de tumores voluminosos, sólidos al corte y con frecuentes áreas de necrosis; es más raro encontrar focos quísticos con secreción sebácea, pelo y otros rasgos parecidos a los de los teratomas maduros. El estudio histológico muestra elementos inmaduros o cartílago, hueso, músculo, nervio u otros tejidos mínimamente diferenciados. Igual que sucede con los demás tumores, el pronóstico depende del grado y el estadio.

Teratomas especializados

Un subtipo infrecuente de teratoma está constituido totalmente por tejido especializado. El más frecuente es el estruma ovárico, que corresponde totalmente a tejido tiroideo maduro que puede producir un hipertiroidismo. Estos tumores son masas ováricas sólidas pardas unilaterales de pequeño tamaño. Otros teratomas especializados son los carcinoides ováricos, que pueden producir en pocos casos un síndrome carcinoide.

booksmedicos.org

Tabla 19.4 Principales características de las neoplasias del ovario de células germinales y de los cordones sexuales

Neoplasia	Incidencia máxima	Localización habitual	Rasgos morfológicos	Comportamiento
De células germinales				
Disgerminoma	Segunda a tercera décadas de la vida Se asocia a disgenesia gonadal	Unilateral en el 80-90%	Equivalente del seminoma testicular Sábanas o cordones de células claras grandes El estroma puede contener linfocitos y ocasionales granulomas	Todos malignos, pero solo un tercio producen metástasis; todos son radiosensibles; 80% de curaciones
Coriocarcinoma	Tres primeras décadas de la vida	Unilateral	Idéntico al tumor placentario Dos tipos de células epiteliales: citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto	Metástasis precoces y extensas El foco primario puede degenerar y dejar solo las metástasis Resistencia a la quimioterapia
Tumores de los cordones sexuales				
Células de la teca-granulosa	La mayoría aparecen en mujeres posmenopáusicas, pero pueden hacerlo a cualquier edad	Unilateral	Constituido por una mezcla de células de la granulosa cúbicas y fusiformes o células de la teca rechonchas llenas de lípidos Las células de la granulosa pueden hacer estructuras parecidas al folículo ovárico, llamadas cuerpos de Call-Exner	Pueden elaborar grandes cantidades de estrógenos Los elementos de la granulosa pueden ser malignos (5-25%)
Tecoma-fibroma	Cualquier edad	Unilateral	Células de la teca rechonchas amarillentas (llenas de lípidos)	La mayoría no tienen actividad hormonal Aproximadamente un 40% producen ascitis e hidrotórax (síndrome de Meigs) Rara vez son malignos
Célula de Sertoli-Leydig	Todas las edades	Unilateral	Recuerda al desarrollo de los testículos con túbulos o cordones y células de Sertoli rosadas rechonchas	Muchos masculinizantes o feminizantes Rara vez son malignos
Metástasis ováricas				
	Edad avanzada	Suelen ser bilaterales	Células tumorales anaplásicas, cordones, glándulas dispersas en un fondo fibroso Las células pueden secretar mucina y tener morfología de «anillo de sello»	Primarios de origen digestivo (tumores de Krukenberg), mama y pulmón

Características clínicas

El tratamiento de todas las neoplasias ováricas es un enorme reto clínico, porque los síntomas o signos solo se desarrollan cuando el tumor está muy avanzado. Los tumores del epitelio de superficie ovárico suelen ser asintomáticos hasta que alcanzan un tamaño suficiente para causar síntomas por compresión local (p. ej., dolor, molestias digestivas, frecuencia urinaria). De hecho, aproximadamente un 30% de las neoplasias de ovario se descubren de forma incidental en una exploración ginecológica rutinaria. Las masas grandes, sobre todo por los tumores epiteliales más frecuentes, pueden producir un aumento del perímetro abdominal. Las masas más pequeñas, sobre todo los quistes dermoides, pueden torsionarse sobre los pedículos y producir un dolor abdominal grave que se confunde con un abdomen agudo. La siembra metastásica de los tumores serosos malignos suele ocasionar ascitis, mientras que los tumores ováricos funcionantes suelen producir endocrinopatías, que motivan la consulta.

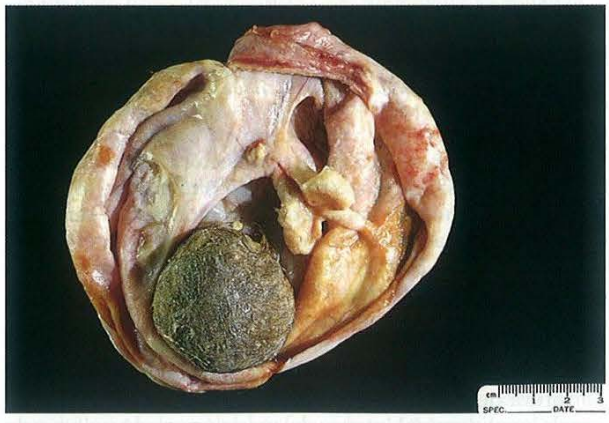


Figura 19.18 Teratoma quístico maduro (quiste dermoide) del ovario. Se puede observar una bola de pelo *(abajo)* y una mezcla de tejidos. *(Por cortesía del Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

Por desgracia, el tratamiento de los tumores ováricos sigue siendo poco satisfactorio y, desde mediados de la década de los setenta, solo se ha mejorado de forma modesta la supervivencia. Existe una gran necesidad de desarrollar métodos de detección selectiva para identificar los tumores en estadio precoz, pero los que se han evaluado de momento tienen poca utilidad. Uno de estos marcadores, la proteína CA-125, está elevada en el suero de un 75-90% de las mujeres con cáncer de ovario de tipo epitelial. Sin embargo, el CA-125 no se detecta hasta en un 50% de las mujeres con cáncer limitado al ovario y con frecuencia está elevado en una serie de trastornos benignos y cánceres de origen no ovárico. Por eso, su utilidad como herramienta de detección selectiva en mujeres posmenopáusicas asintomáticas es limitada y su máxima utilidad actual es la monitorización de la respuesta al tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

RESUMEN

TUMORES OVÁRICOS

- Los tumores pueden originarse en el epitelio, las células de los cordones sexuales-estroma o las células germinales.
- Los tumores epiteliales son los tumores ováricos malignos más frecuentes y afectan sobre todo a mujeres mayores de 40 años.
- Los principales tipos de tumores epiteliales son serosos, mucinosos y endometrioides. Cada uno de ellos se describe en variante benigna, maligna y *borderline*.
- El carcinoma seroso es el más frecuente y muchos se originan en la parte distal de la trompa de Falopio.
- Los tumores de los cordones sexuales-estroma pueden mostrar diferenciación a células de la granulosa, Sertoli, Leydig y del estroma ovárico. Según la diferenciación, pueden elaborar estrógenos o andrógenos.
- Los tumores de células germinales (sobre todo los teratomas quísticos) son los tumores ováricos más frecuentes en las mujeres jóvenes; la inmensa mayoría son benignos.
- Los tumores de células germinales pueden diferenciarse a ovogonias (disgerminomas), tejido embrionario primitivo (embrionario), saco vitelino (tumor del seno endodérmico), tejido placentario (coriocarcinoma) o múltiples tipos de tejido (teratoma).

Enfermedades de la gestación

Las enfermedades de la gestación y los procesos patológicos de la placenta contribuyen de forma importante a la morbilidad y mortalidad de las madres y los niños. En esta sección, se analiza una serie limitada de trastornos en los que el conocimiento de las lesiones morfológicas contribuye a comprender la enfermedad clínica.

INFLAMACIÓN E INFECCIONES PLACENTARIAS

Las infecciones pueden alcanzar la placenta por una de las dos siguientes vías: 1) ascendente a través del canal del parto, o 2) hematógena (transplacentaria).

Las *infecciones ascendentes* son con gran diferencia las más frecuentes; en la mayor parte de los casos, se deben a bacterias y se relacionan con una rotura prematura de las membranas fetales. El estudio microscópico muestra un infiltrado neutrófilo del corion y el amnios con edema y congestión (corioamnionitis aguda). Al extenderse más allá de las membranas, la infección puede afectar al cordón umbilical y las vellosidades placentarias, con la consiguiente vasculitis aguda del cordón (funiculitis). Las infecciones ascendentes se deben a *Mycoplasma, Candida* y bacterias de la flora vaginal.

Con menos frecuencia, las infecciones placentarias pueden deberse a la *siembra hematógena* de bacterias y otros gérmenes; el estudio histológico muestra frecuente afectación de las vellosidades placentarias (vellositis). La sífilis, la tuberculosis, la listeriosis, la toxoplasmosis y varios virus (rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple) pueden producir todos una vellositis placentaria. Las infecciones transplacentarias pueden afectar al feto y ocasionar el complejo TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, herpes) (v. capítulo 7).

GESTACIÓN ECTÓPICA

La gestación (embarazo) ectópica se define como la implantación de un óvulo fecundado en cualquier lugar distinto del útero y este fenómeno ocurre hasta en un 1% de las gestaciones. Más del 90% de ellas se producen en la trompa de Falopio (gestación tubárica), pero también pueden hacerlo en los ovarios y la cavidad abdominal. Cualquier factor que dificulta el paso del óvulo por la trompa predispone a la gestación ectópica. Aproximadamente en un 50% de los casos, este retraso del tránsito se debe a inflamación crónica con cicatrices en la trompa, aunque los tumores intrauterinos y la endometriosis también pueden dificultar el paso del óvulo. El otro 50% de las gestaciones tubáricas no se asocian a una causa anatómica evidente. Parece probable que las gestaciones ováricas se deban a la fecundación del óvulo nada más romperse el folículo. La gestación en la cavidad abdominal ocurre cuando el óvulo fecundado se cae de las fimbrias de la trompa y se implanta en el peritoneo.

MORFOLOGÍA

En todas las localizaciones, las primeras fases del desarrollo de la gestación ectópica son normales y se forma el tejido placentario, el saco amniótico y la decidua. En la gestación ectópica tubárica, la placenta crece infiltrando y llega a abrir un surco en la pared de la trompa, que determina un **hematoma intratubárico (hematosálpinx), hemorragia intraperitoneal** o ambos. La trompa se suele distender por sangre coagulada reciente en la que se reconocen restos de tejido placentario y restos fetales grisáceos. El diagnóstico histológico se basa en la identificación de vellosidades placentarias o, en menos casos, del embrión.

Salvo que se rompa, la gestación ectópica puede no ser distinguible de la normal, porque se interrumpe la menstruación y aumentan las hormonas placentarias séricas y urinarias. Bajo la influencia de estas hormonas, el endometrio sufre (en un 50% de los casos aproximadamente) los cambios deciduales e hipersecretores característicos de la gestación. La ausencia de elevación de las concentraciones de gonadotropina no descarta el diagnóstico porque es frecuente que la placenta ectópica se implante mal y se necrose. La rotura de una gestación ectópica puede ser catastrófica con dolor abdominal intenso de aparición aguda y signos de abdomen agudo, que suelen seguirse de un shock. Es precisa una cirugía inmediata.

booksmedicos.org

RESUMEN

GESTACIÓN ECTÓPICA

- La gestación ectópica se define como la implantación de un óvulo fecundado fuera de la cavidad del cuerpo uterino. Un 1% de las gestaciones aproximadamente se implantan de forma ectópica, sobre todo en la trompa de Falopio.
- La salpingitis crónica con cicatrización es un factor de riesgo principal para la gestación ectópica tubárica.
- La rotura de una gestación ectópica es una emergencia médica y sin tratamiento puede causar la muerte de la paciente desangrada.

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La enfermedad trofoblástica gestacional es una proliferación anormal de células trofoblásticas fetales. La Organización Mundial de la Salud clasifica estas enfermedades en dos grandes categorías: lesiones molares y lesiones no molares. Las primeras se dividen a su vez en mola hidatidiforme parcial, completa e invasiva. El grupo de lesiones no molares corresponde al coriocarcinoma y otra serie de tumores malignos de origen trofoblástico menos frecuentes. Todos estos procesos elaboran gonadotropina coriónica humana (hCG), cuyas concentraciones están notablemente elevadas en la sangre y la orina en relación con los valores normales durante la gestación. Además de facilitar el diagnóstico, las concentraciones de hCG en la sangre y la orina permiten monitorizar la eficacia del tratamiento. Los clínicos prefieren emplear el término global enfermedad trofoblástica gestacional porque la respuesta al tratamiento valorada a partir de las concentraciones de la hormona es significativamente más importante que la determinación anatomopatológica del tipo concreto de lesión. Sin embargo, la genética, la anatomía patológica y la evolución natural de estos trastornos son lo bastante distintas para merecer un comentario específico de cada una.

Mola hidatidiforme: completa y parcial

La típica mola hidatidiforme es una masa voluminosa de vellosidades coriales edematosas, en ocasiones con dilataciones quísticas, que recuerdan macroscópicamente a un racimo de uvas. Las vellosidades tumefactas se revisten de epitelio corial desde normal a muy atípico en cantidades variables. Existen dos tipos distintos: la mola *completa* y la *parcial*. La mola hidatidiforme completa no es compatible con la embriogenia y no suele contener partes fetales. Todas las vellosidades coriales son anormales y las células epiteliales coriales son diploides (46,XX o, con menos frecuencia, 46,XY). La mola hidatidiforme parcial es compatible con la formación del embrión temprano y puede contener partes fetales, mostrar algunas vellosidades coriales normales y casi siempre es triploide (p. ej., 69,XXY) (tabla 19.5). Ambos tipos se deben a una alteración en la fecundación con un exceso de material genético paterno. En la mola completa, todo el contenido genético es aportado por dos espermatozoides (o uno diploide), de forma que aparecen células diploides que solo contienen cromosomas paternos, mientras que en la mola parcial un óvulo normal se fecunda por dos espermatozoides (o uno diploide), lo que provoca un cariotipo triploide con predominio de los genes paternos.

Tabla 19.5 Características de la mola hidatidiforme completa y parcial

Característica	Mola completa	Mola parcial
Cariotipo	46,XX (46,XY)	Triploide (69,XXY)
Edema velloso	Todas las vellosidades	Algunas vellosidades
Proliferación de trofoblastos	Difusa; circunferencial	Focal; ligera
hCG sérica	Elevada	Menos elevada
hCG tisular	++++	+
Riesgo de desarrollo de coriocarcinoma	2%	Infrecuente

hCG, gonadotropina coriónica humana.

La incidencia de mola hidatidiforme completa es de 1-1,5 por cada 2.000 gestaciones en EE. UU. y otros países occidentales. Por motivos que se desconocen, la incidencia es muy superior en los países asiáticos. La mola es más frecuente antes de los 20 y después de los 40 años y los antecedentes de mola aumentan el riesgo de aparición en gestaciones posteriores. Aunque antes la enfermedad molar se solía diagnosticar a las 12-14 semanas de gestación durante el estudio de una gestación «demasiado grande para la edad gestacional», la monitorización precoz de las gestaciones con ecografía ha reducido la edad en la que se detectan. Es típico que tanto la mola parcial como la completa se asocien a una elevación de hCG en la sangre materna con ausencia de los tonos cardíacos fetales.

MORFOLOGÍA

En los casos avanzados, la cavidad uterina está expandida por una masa delicada y friable de estructuras quísticas de pared delgada y traslúcidas (fig. 19.19). Es raro encontrar partes fetales en las molas completas, pero es frecuente hacerlo en las parciales. El estudio histológico de la **mola completa** revela tumefacción hidrópica de unas vellosidades coriales poco vascularizadas en un estroma edematoso mixomatoso laxo. El epitelio coriónico muestra típicamente proliferación de trofoblasto y citotrofoblasto (fig. 19.20). La gradación histológica orientada a predecir el pronóstico de las molas se ha sustituido por la monitorización de las concentraciones de hCG. En la **mola parcial,** el edema velloso afecta solo a un subgrupo de vellosidades y la proliferación trofoblástica es ligera y focal. En la mayor parte de los casos de mola parcial, se reconocen algunas células fetales, que van desde eritrocitos fetales en las vellosidades a, en pocos casos, un feto formado por completo.

En general, un 80-90% de las molas no reaparecen tras un legrado exhaustivo, pero un 10% de las molas completas son invasivas (descritas a continuación). No más de un 2-3% dan origen a un coriocarcinoma.

Mola invasiva

Las molas invasivas son molas completas con capacidad infiltrante local, pero sin la capacidad metastásica del coriocarcinoma. En la mola invasiva, se reconocen todavía las vellosidades hidrópicas, que atraviesan la pared uterina en profundidad y pueden producir su rotura con una hemorragia que en ocasiones pone en riesgo la vida. En el estudio histológico, el epitelio de las vellosidades muestra cambios atípicos con proliferación del trofoblasto y el sincitiotrofoblasto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

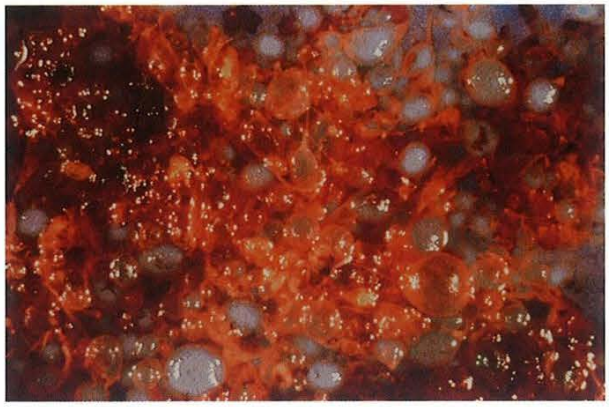


Figura 19.19 Mola hidatidiforme completa, con numerosas vellosidades edematosas (hidrópicas).

Aunque la notable capacidad invasiva de la lesión dificulta su resección técnicamente, no produce metástasis. Las vellosidades hidrópicas pueden embolizar a órganos lejanos, como los pulmones o el encéfalo, pero estos émbolos no se comportan como auténticas metástasis y pueden regresar de forma espontánea. Dada la capacidad de invasión profunda en el miometrio, resulta difícil resecar por completo la mola invasiva mediante legrado, por lo que, si la concentración de β-hCG sigue elevada, será preciso un tratamiento adicional. Por suerte, la mayor parte de los casos se curan con quimioterapia.

Coriocarcinoma gestacional

El coriocarcinoma, un tumor maligno muy agresivo, se origina en el epitelio coriónico gestacional o, con menos frecuencia, a partir de células totipotenciales de las gónadas (como un tumor de células germinales). Estos tumores son infrecuentes en el hemisferio occidental (afectan a 1 de cada 30.000 gestaciones en EE. UU.), pero son mucho más frecuentes en los países africanos y asiáticos, donde alcanzan una frecuencia de 1 por cada 2.000 gestaciones. Aproximadamente un 50% de los coriocarcinomas se originan a partir de una mola hidatidiforme completa, otro 25% parece aparecer tras un aborto y el resto se manifiestan después de una gestación en apariencia normal. En la mayor parte de los casos, el coriocarcinoma debuta con una secreción parda hemorrágica asociada a un aumento de los títulos de β-hCG en la sangre y la orina, sin un aumento notable del tamaño uterino, como se suele esperar en una mola. En general, los títulos de β-hCG son muy superiores a los asociados a la mola.

Figura 19.20 Mola hidatidiforme completa. En esta imagen microscópica se reconocen con claridad las vellosidades hidrópicas distendidas *(abajo)* y la proliferación de epitelio coriónico *(arriba). (Por cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

MORFOLOGÍA

Los coriocarcinomas suelen ser masas uterinas necróticas y hemorrágicas. En ocasiones, la necrosis es tan extensa que persiste poco tumor viable. De hecho, la lesión primaria puede «autodestruirse» y solo persisten las metástasis. En fases muy precoces, el tumor se introduce hacia el miometrio y los vasos. **A diferencia de lo que sucede en las molas hidatidiformes e invasivas, en el coriocarcinoma no se forman vellosidades coriales, sino que el tumor está constituido por citotrofoblasto cúbico y sincitiotrofoblasto anaplásicos** (fig. 19.21).

Cuando se diagnostica el coriocarcinoma, en general se ha diseminado de forma generalizada por vía vascular a los pulmones (50%), la vagina (30-40%), el encéfalo, los riñones o el hígado. La invasión linfática es poco frecuente.

Características clínicas

A pesar de la extrema agresividad de los coriocarcinomas placentarios, se trata de un tumor muy sensible a la quimioterapia. Casi un 100% de las pacientes afectadas se curan, incluso aquellas con metástasis a distancia, incluidas las pulmonares. Por el contrario, la respuesta a la quimioterapia de los coriocarcinomas de origen gonadal (ovario o testículo) suele ser relativamente mala. Esta llamativa diferencia pronóstica puede depender de la presencia de antígenos paternos en los coriocarcinomas placentarios, algo que no sucede en las lesiones gonadales. Cabe esperar que una respuesta inmunitaria materna frente a los antígenos extraños (paternos) ayude a eliminar el tumor como complemento de la quimioterapia.

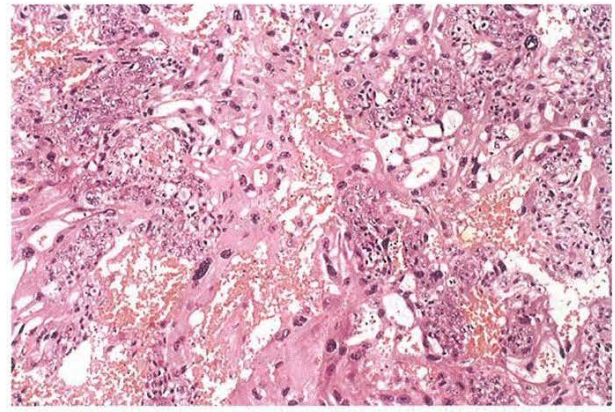


Figura 19.21 Coriocarcinoma. En este campo se observan un citotrofoblasto y un sincitiotrofoblasto multinucleado neoplásicos. *(Por cortesía del Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

booksmedicos.org

Tumor trofoblástico del lecho placentario

Los tumores trofoblásticos del lecho placentario derivan del lecho placentario o trofoblasto intermedio, una célula con características morfológicas y funcionales solapadas con las de los trofoblastos y sincitiotrofoblastos. Estos infrecuentes tumores diploides, que tienen en general un cariotipo XX, se originan típicamente a los pocos meses de una gestación. Dado que el trofoblasto intermedio no elabora gran cantidad de hCG, las concentraciones de esta sustancia solo están ligeramente aumentadas. Es típico que este tumor produzca lactógeno placentario humano. Es típico un comportamiento clínico indolente, con un pronóstico en general bueno si el tumor se limita al endometrio. Sin embargo, cabe destacar que los tumores trofoblásticos del lecho placentario no son tan sensibles a la quimioterapia como los demás tumores trofoblásticos y el pronóstico cuando se diseminan fuera del útero es malo.

RESUMEN

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

- La enfermedad molar es consecuencia de una contribución anormal de los cromosomas paternos al producto de la concepción.
- Las molas parciales son triploides y tienen dos conjuntos de cromosomas paternos. Se asocian típicamente a la presencia de tejido fetal y la frecuencia de enfermedad persistente es baja.
- Las molas completas son diploides y todos los cromosomas son de origen paterno. Es raro encontrar tejidos embrionarios o fetales asociados a una mola completa.
- Un 10-15% de las molas completas se asocian a enfermedad persistente, que suele adoptar la forma de una mola invasiva. Solo un 2% de las molas completas progresan a coriocarcinoma.
- El coriocarcinoma gestacional es un tumor muy invasivo y con frecuencia metastásico, que, a diferencia del coriocarcinoma ovárico, responde a la quimioterapia y se cura la mayor parte de las veces.
- El tumor trofoblástico del lecho placentario es un tumor indolente del trofoblasto intermedio, que elabora lactógeno placentario humano. Puede curarse mediante cirugía, aunque cuando se disemina no responde bien a quimioterapia.

Preeclampsia/eclampsia (toxemia de la gestación)

La aparición de hipertensión con proteinuria y edema en el tercer trimestre de la gestación se llama preeclampsia. Este síndrome ocurre en un 5-10% de las gestaciones, sobre todo las primeras gestaciones de mujeres mayores de 35 años. En los casos graves, aparecen convulsiones y el complejo sintomático se denomina *eclampsia*. Por una tradición antigua, la preeclampsia y la eclampsia se llaman a veces toxemia de la gestación. No se ha identificado ninguna toxina en la sangre y este término consagrado por el tiempo es erróneo. El reconocimiento y el tratamiento precoces de la preeclampsia han determinado que actualmente la eclampsia, sobre todo la mortal, sea poco frecuente.

Aunque se desconocen los acontecimientos exactos que activan estos síndromes, un rasgo común a todos los casos es un riego de sangre materna hacia la placenta insuficiente por un remodelado inadecuado de las arterias espirales del lecho vascular uteroplacentario. En la gestación normal, las paredes musculoelásticas de las arterias espirales se invaden por trofoblasto, lo que permite que se dilaten en sinusoides vasculares amplios. En la preeclampsia y la eclampsia, se altera este remodelado vascular, se conservan las paredes musculoelásticas y los canales siguen siendo estrechos. Parece que la reducción del flujo de sangre uteroplacentario provoca hipoxia y disfunción placentaria y la alteración de la liberación de los factores circulantes que regulan la angiogenia. Concretamente, se ha descrito un aumento de los factores antiangiógenos Flt soluble (sFlt1) y endoglina soluble (sEng) y una reducción de los factores proangiógenos, como el VEGF. Se plantea que estos trastornos pueden ocasionar una disfunción de las células endoteliales, con hiperreactividad vascular y microangiopatía de los órganos terminales. Aunque todavía se tiene que definir exactamente la base de la preeclampsia, varias secuelas graves se asocian a este trastorno:

- *Infarto placentario*, por la hipoperfusión crónica.
- *Hipertensión*, por la menor producción endotelial de los vasodilatadores prostaciclina y prostaglandina E_2 y el aumento de producción del vasoconstrictor tromboxano A_2.
- *Hipercoagulabilidad*, por disfunción endotelial y liberación del factor tisular de la placenta.
- *Fracaso de los órganos terminales*, sobre todo el riñón y el hígado, que afecta a pacientes con una eclampsia florida. Aproximadamente un 10% de las pacientes con una preeclampsia grave desarrollan el síndrome HELLP, caracterizado por una elevación de las enzimas hepáticas, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia por consumo de plaquetas y en ocasiones una coagulación intravascular diseminada (CID) florida.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos de la preeclampsia y la eclampsia son variables y se correlacionan en cierto grado con la gravedad del proceso. Las **alteraciones placentarias** son:

- **Infartos,** que pueden ser una característica de la gestación normal, pero son mucho más numerosos en la preeclampsia o la eclampsia grave.
- **Hemorragias retroplacentarias.**
- **Maduración prematura de las vellosidades placentarias** asociada a edema velloso, hipovascularización y mayor producción de nódulos sincitiales epiteliales.
- **Necrosis fibrinoide** con acumulación focal de macrófagos cargados de lípidos (aterosis aguda) en los vasos deciduales.

Características clínicas

La preeclampsia debuta de forma insidiosa en la semana 24-25 de gestación con edema, proteinuria y aumento de la presión arterial. Cuando evoluciona a una eclampsia, la función renal se altera, aumenta todavía más la presión arterial y pueden aparecer convulsiones. El tratamiento inmediato en fases iniciales de la evolución evita los cambios secundarios en los órganos y todas las alteraciones se resuelven con rapidez tras el parto o la cesárea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Mama

Hay tres rasgos importantes que diferencian a la mama de otros órganos. En primer lugar, no es esencial para la supervivencia, sino que su función fundamental es mantener la nutrición de otro individuo, que es el lactante. En segundo lugar, la estructura de este órgano experimenta marcados cambios durante toda la vida: expansión del sistema lobulillar tras la menarquia; remodelado periódico durante la edad adulta, sobre todo durante y después del parto; y, al final, involución y regresión de los lobulillos. Por último, las mamas son visibles y, como consecuencia, tienen una importancia social, cultural y personal de la que carecen otros órganos. Todos estos rasgos influyen a la hora de valorar el origen, la presentación y el tratamiento de las enfermedades mamarias.

La unidad funcional de la mama es el lobulillo, que se apoya en un estroma intralobulillar especializado. Las células epiteliales luminales internas producen la leche durante la lactancia. Las células mioepiteliales basales tienen una actividad contráctil y facilitan la eyección de la leche, además de contribuir al mantenimiento de la membrana basal. Los conductos permiten que la leche llegue al pezón. El tamaño de la mama viene determinado principalmente por el estroma interlobulillar, que aumenta durante la pubertad e involuciona con la edad. Cada uno de los elementos que constituyen la mama es origen de lesiones benignas y malignas (fig. 19.22).

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD MAMARIA

Los síntomas y signos predominantes de las enfermedades mamarias son el dolor, los cambios inflamatorios, la telorrea, la «nodularidad» o una masa palpable (fig. 19.23A). Sin embargo, pocos síntomas son lo bastante graves como para necesitar tratamiento y el principal motivo para estudiarlos es descartar malignidad. La mayor parte de las lesiones mamarias sintomáticas (> 90%) son benignas. Un 45% de las mujeres con cáncer tienen síntomas, mientras que en las demás se detectan por la detección selectiva (fig. 19.23B).

- *Dolor* (mastalgia o mastodinia) es un síntoma frecuente que con frecuencia se relaciona con la menstruación, posiblemente por el edema y la tumefacción cíclicos. El dolor localizado en una zona específica se suele deber a un quiste roto o un traumatismo sobre el tejido adiposo (necrosis grasa). Casi todas las masas dolorosas son benignas, aunque un pequeño porcentaje de los cánceres (10% aproximadamente) también lo son por motivos desconocidos.
- La *inflamación* hace que la mama sea eritematosa y edematosa. Es poco frecuente y se suele deber a infecciones, que solo aparecen con relativa frecuencia durante la lactancia. Un proceso que se confunde mucho con la inflamación es

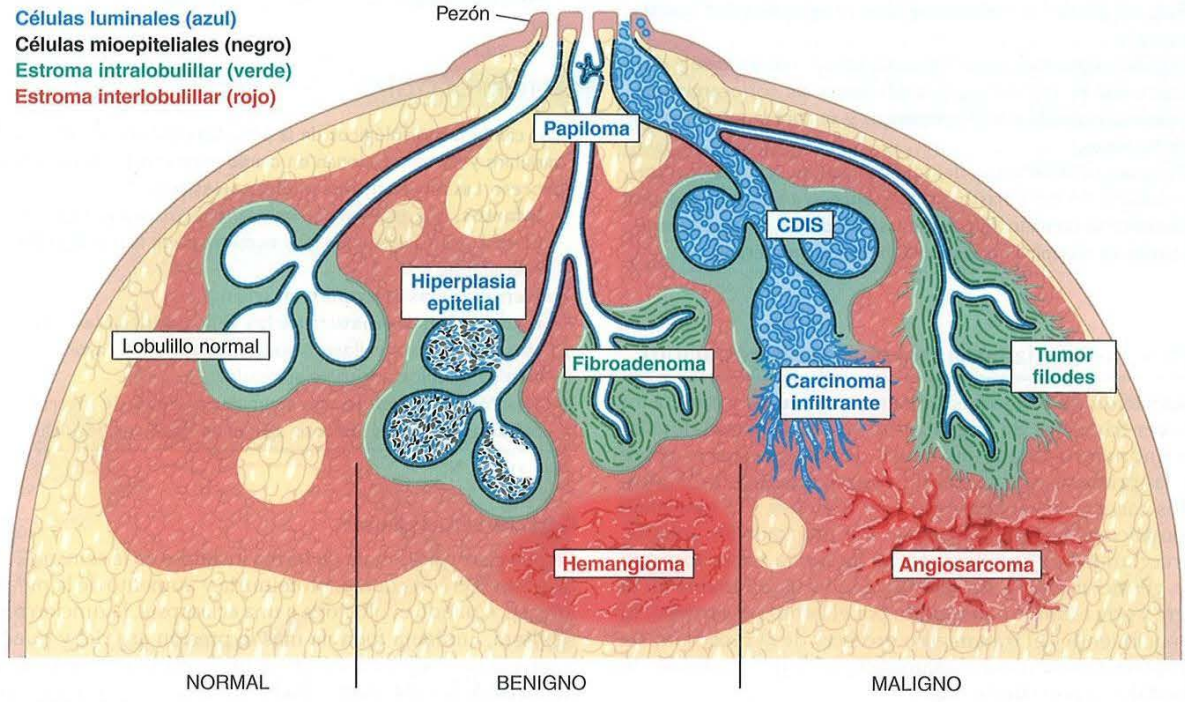


Figura 19.22 Orígenes de los trastornos mamarios. Las lesiones epiteliales benignas incluyen papilomas que crecen en los senos situados por debajo del pezón y la hiperplasia epitelial originada en los lobulillos. Las lesiones epiteliales malignas son, principalmente, carcinomas de mama, que pueden permanecer *in situ* o crecer infiltrando la mama y produciendo diseminación metastásica. Las células especializadas del estroma intralobulillar *(verde)* pueden originar los fibroadenomas y los tumores filodes, mientras que el estroma interlobulillar *(rojo)* puede generar una serie de tumores malignos y benignos poco frecuentes.

booksmedicos.org

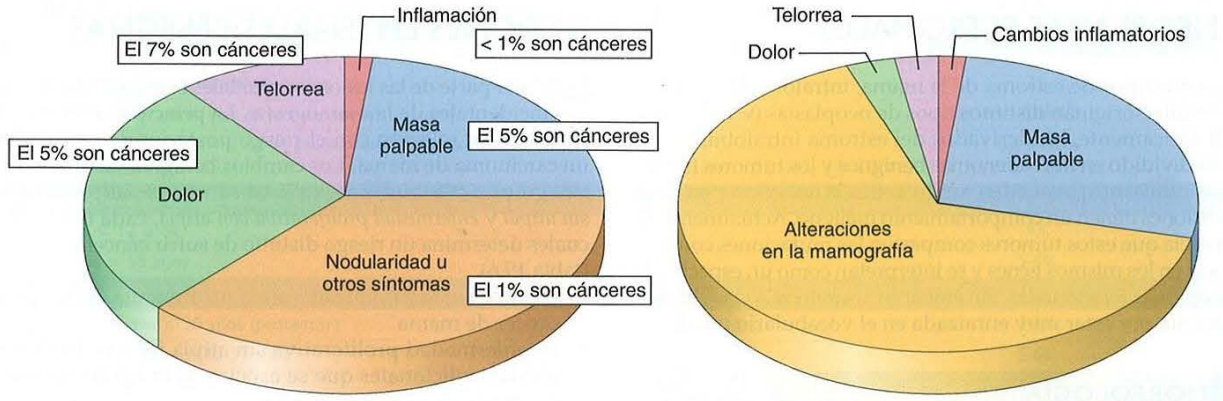


Figura 19.23 Síntomas de presentación de las lesiones mamarias. (A) Síntomas mamarios frecuentes que justifican la consulta médica. (B) Presentaciones del cáncer de mama.

el carcinoma «inflamatorio» de la mama (se comenta más adelante).

- La *telorrea* puede ser normal si es escasa y bilateral. La lesión benigna que con más frecuencia produce telorrea es un papiloma de los conductos grandes retroareolares (v. fig. 19.22). Las telorreas espontáneas, unilaterales y sanguinolentas deben plantear malignidad.
- La presencia de «*bultos*» o nodularidad difusa por toda la mama suele ser consecuencia del tejido glandular normal. Cuando es llamativa, los estudios radiológicos ayudan a definir si existe una masa determinada.
- Pueden aparecer *masas palpables* por la proliferación de las células estromales o epiteliales y se suelen detectar cuando alcanzan 2-3 cm de diámetro (v. fig. 19.22). La mayor parte son benignas (~95%), que suelen ser de redondeadas a ovaladas y de límites bien definidos. Por el contrario, los tumores malignos suelen infiltrar los planos tisulares y tienen márgenes irregulares. Sin embargo, como algunos cánceres crecen de forma sorprendente como masas delimitadas, se deberían evaluar todas las masas palpables.
- La *ginecomastia* es el único síntoma mamario frecuente en los hombres. Aumentan las células epiteliales y estromales por un desequilibrio entre los estrógenos, que estimulan el tejido mamario, y los andrógenos, que lo contrarrestan.

Independientemente del síntoma de presentación, la probabilidad de malignidad aumenta con la edad. Por ejemplo, el riesgo de que una telorrea se corresponda con un cáncer aumenta desde un 7% en las mujeres menores de 60 años a un 30% en las mayores de esta edad. Solo un 10% de las mujeres menores de 40 años con masas palpables tienen un carcinoma, en contraste con un 60% de las mayores de 50.

La *detección selectiva mamográfica* fue introducida en la década de los ochenta para detectar de forma temprana los carcinomas de mama asintomáticos no palpables antes de que produjeran metástasis. La mamografía ha cumplido estas expectativas, de forma que el tamaño medio de los carcinomas infiltrantes que se detectan en la mamografía es de 1 cm (significativamente menores que los detectados mediante palpación) y solo un 15% habrán producido metástasis en ganglios regionales en el momento del diagnóstico. En EE. UU., la mayor parte de los cánceres de mujeres menores de 50 años se detectan mediante mamografía en la actualidad (v. fig. 19.23B). Igual que sucede con las lesiones mamarias sintomáticas, la probabilidad de que una mamografía anormal se deba a un tumor maligno aumenta con la edad, desde un 10% a los 40 años a más del 25% en las mayores de 50.

RESUMEN

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD MAMARIA

- Los síntomas que afectan a las mamas se evalúan fundamentalmente para descartar malignidad.
- Independientemente de los síntomas, la causa de base suele ser benigna en la mayor parte de los casos.
- El cáncer de mama se suele detectar por palpación de una masa en las mujeres jóvenes y en poblaciones que no siguen los programas de detección selectiva, y en la mamografía de detección selectiva en las mujeres más mayores.

PROCESOS INFLAMATORIOS

Las enfermedades inflamatorias de la mama son infrecuentes y pueden deberse a infecciones, procesos autoinmunitarios o reacciones de tipo cuerpo extraño. Cursan con eritema y edema, a menudo asociados a dolor e hipersensibilidad focal. Dado que las enfermedades inflamatorias son infrecuentes, siempre se debe tener en consideración que estos síntomas pueden deberse a un carcinoma inflamatorio (se comenta más adelante).

El único agente infeccioso que produce enfermedad mamaria con alguna frecuencia es *Staphylococcus aureus*, que típicamente accede a la mama a través de fisuras en la piel del pezón durante las primeras semanas de lactancia. Los gérmenes invasivos pueden provocar «abscesos lactacionales», colecciones de neutrófilos y bacterias en el tejido fibroadiposo. Sin tratamiento, la necrosis tisular puede causar que se formen fístulas que desembocan en la piel. La mayor parte de los casos se tratan bien con antibióticos y extracción continuada de la leche, aunque en casos infrecuentes es precisa la cirugía para drenaje.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

NEOPLASIAS ESTROMALES

Los dos tipos de estroma de la mama, intralobulillar e interlobulillar, originan distintos tipos de neoplasias (v. fig. 19.22). Históricamente, los derivados del estroma intralobulillar se han dividido en fibroadenomas benignos y los tumores filodes más celulares, que pueden recidivar tras la resección y en raras ocasiones tienen un comportamiento maligno. Actualmente, se aprecia que estos tumores comparten las mutaciones conductoras en los mismos genes y se interpretan como un espectro de neoplasias relacionadas. Sin embargo, usaremos la clasificación antigua por estar muy enraizada en el vocabulario médico.

MORFOLOGÍA

Los tumores derivados del estroma intralobulillar están constituidos por células estromales y epiteliales (es decir, son «bifásicos»), ya que la proliferación neoplásica de los fibroblastos lobulillares especializados estimula también la proliferación reactiva de las células epiteliales del lobulillo. Conforme proliferan los fibroblastos intralobulillares, empujan y distorsionan a las células epiteliales, que confirman unas estructuras elongadas a modo de hendidura en lugar de los ácinos redondeados. En el **fibroadenoma** benigno, la masa tumoral muestra límites definidos y escasa celularidad (fig. 19.24A), con escasas mitosis. En cambio, en el **tumor filodes,** las células estromales suelen sobrecrecer a las células epiteliales, lo que se traduce en unos nódulos bulbosos de células estromales proliferativas que se cubren de epitelio (fig. 19.24B), que se corresponde con el clásico patrón de crecimiento «filodes» (del griego para «foliáceo»). En los tumores filodes de alto grado, el epitelio puede ser escaso o no existir, así que la lesión tiene un aspecto sarcomatoso. En general, un 2% de los tumores filodes producen metástasis a distancia.

Las lesiones del estroma interlobulillar son monofásicas (constituidas en exclusiva por células mesenquimatosas) e incluyen tumores de tejidos blandos benignos que se pueden encontrar en otras regiones corporales, como hemangiomas (v. capítulo 10) o lipomas (v. capítulo 21). El único tumor maligno derivado de las células del estroma interlobulillar es el angiosarcoma (v. capítulo 21), que puede originarse en la mama tras la radioterapia local. La morfología de estas lesiones se describe en otros lugares del libro.

LESIONES EPITELIALES BENIGNAS

La mayor parte de las lesiones epiteliales benignas son hallazgos incidentales de la mamografía. La principal importancia clínica es su relación con el riesgo posterior de desarrollar un carcinoma de mama. Los cambios benignos se dividen en tres grupos: *enfermedad no proliferativa, enfermedad proliferativa sin atipia* y *enfermedad proliferativa con atipia,* cada uno de los cuales determina un riesgo distinto de sufrir cáncer de mama (tabla 19.6).

- La enfermedad no proliferativa no aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- La enfermedad proliferativa sin atipia incluye las hiperplasias policlonales que se asocian a un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama.
- La enfermedad proliferativa con atipia incluye lesiones «precancerosas» monoclonales, que se asocian a un aumento modesto del riesgo de cáncer de mama en ambas mamas; en general, un 13-17% de las mujeres con estas lesiones desarrollarán un carcinoma de mama.

MORFOLOGÍA

La **enfermedad no proliferativa** se caracteriza por tres cambios morfológicos fundamentales: quistes, fibrosis y adenosis. Se usa el término «no proliferativa» porque estas lesiones contienen hileras únicas de células epiteliales. Las lesiones no proliferativas mamarias más frecuentes son los quistes simples revestidos por una hilera de células luminales, que suelen presentar metaplasia apocrina (fig. 19.25A). Las secreciones apocrinas pueden calcificarse y detectarse en la mamografía. Cuando los quistes se rompen, la inflamación crónica y la fibrosis secundarias a los restos que se vierten pueden causar una nodularidad palpable de la mama (que se denominan «cambios fibroquísticos»). La **enfermedad proliferativa sin atipia** incluye la hiperplasia epitelial, la adenosis esclerosante, la lesión esclerosante compleja y el papiloma. Cada una de estas lesiones se asocia a un grado variable de proliferación epitelial. Por ejemplo, en la hiperplasia epitelial aumenta el número de células mioepiteliales fusiformes y de

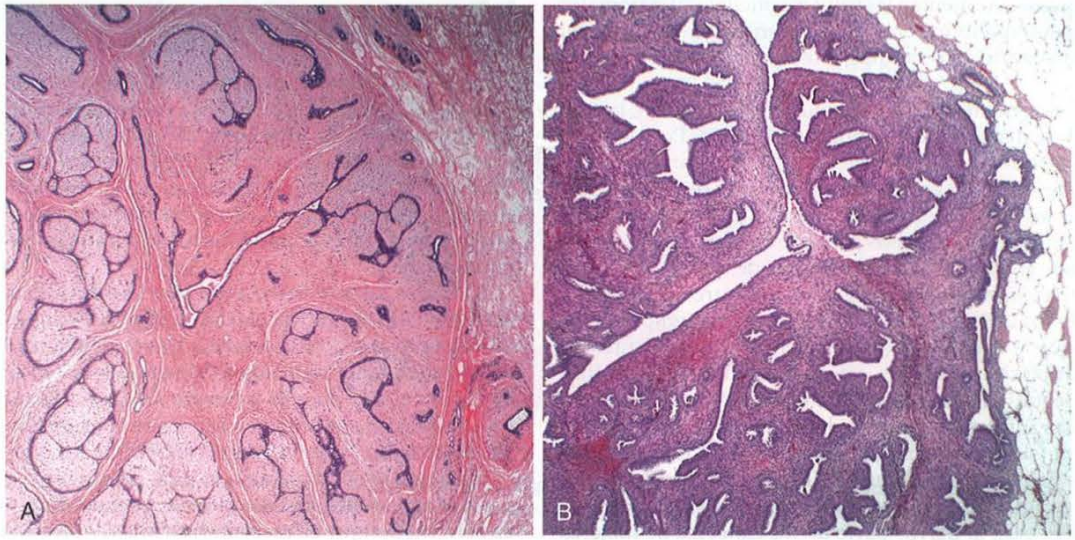


Figura 19.24 Neoplasias del estroma intralobulillar. (A) Fibroadenoma. Este tumor benigno crece de forma expansiva con márgenes limitados compresivos. (B) Tumor filodes. Las células estromales proliferativas distorsionan el tejido glandular, formando espacios en forma de hendidura y protruyendo hacia el estroma circundante.

booksmedicos.org

Tabla 19.6 Factores asociados al riesgo de aparición de un carcinoma infiltrante

Factor	Riesgo relativo[a]	Riesgo absoluto a lo largo de la vida[a]
Mujeres sin factores de riesgo conocidos	1	3%
Familiar de primer grado con cáncer de mama[b]	1,2-9	4-30%
Mutación en la línea germinal de un gen supresor de tumores (p. ej., mutación de *BRCA1*)	2-45	6 a > 90%
Antecedentes menstruales		
Menarquia < 12 años	1,3	4%
Menopausia > 55 años	1,5-2	5-6%
Gestaciones		
Primer nacido vivo < 20 años (protector)	0,5	1,6%
Primer nacido vivo a los 20-35 años	1,5-2	5-6%
Primer nacido vivo > 35 años	2-3	6-10%
Ninguno (nulípara)	3	10%
Lactancia (ligera protección)	0,8	2,6%
Enfermedad benigna de la mama		
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,5-2	5-6%
Enfermedad proliferativa con atipia (HLA y HDA)	4-5	13-17%
Carcinoma *in situ* (ductal o lobulillar)	8-10	25-30%
Radiación ionizante	1,1-1,4	3,6-4,6%
Densidad mamográfica	3-7	10-23%
Obesidad y aumento de peso en la menopausia	1,1-3	3,6-10%
Tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico	1,1-3	3,6-10%
Consumo de alcohol	1,1-1,4	3,6-4,6%

[a]El riesgo relativo es la probabilidad de desarrollar un cáncer en comparación con una mujer sin factores de riesgo, cuyo riesgo relativo sería 1. El riesgo absoluto a lo largo de la vida es el porcentaje de mujeres que se espera que desarrollen un carcinoma infiltrante sin una intervención para reducir el riesgo. En las mujeres sin factores de riesgo, la probabilidad de desarrollar un carcinoma infiltrante de mama es aproximadamente de un 3%.
[b]El antecedente familiar más frecuente es la aparición de un carcinoma de mama en la madre tras la menopausia. Este antecedente no incrementa el riesgo en las hijas.

células luminales epitelioides, que expanden los espacios ductal y lobulillar (fig. 19.25B).

La **enfermedad proliferativa con atipia** incluye la hiperplasia lobulillar con atipia (HLA) y la hiperplasia ductal atípica (HDA). La HLA se parece mucho al carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) y la HDA, al carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (que se describen más adelante), pero su extensión es más limitada. Las células de la HDA tienen un aspecto uniforme y conforman espacios bien delimitados o puentes rígidos (fig. 19.25C).

CARCINOMA

El carcinoma de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de forma global (si se excluye el carcinoma de piel distinto del melanoma) y provoca la mayoría de las muertes por cáncer en este sexo. Aunque la incidencia se redujo ligeramente en EE. UU. en 2002 y posteriormente se estabilizó (lo que se atribuyó a una menor utilización del tratamiento hormonal sustitutivo tras la menopausia y a que se llegó a una meseta en el número de mujeres que se

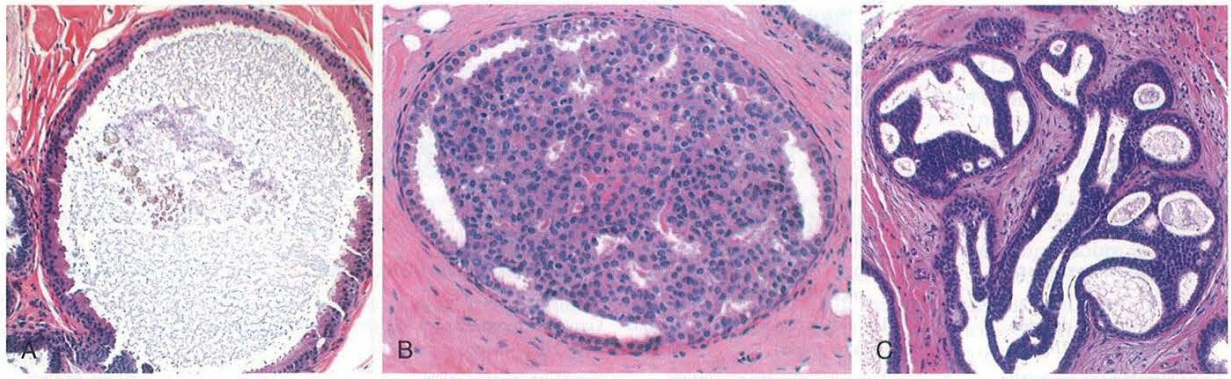


Figura 19.25 Enfermedades benignas del epitelio mamario. (A) Enfermedad no proliferativa. Se muestra un quiste apocrino, que es una característica habitual de la enfermedad mamaria no proliferativa. (B) La enfermedad mamaria proliferativa se caracteriza por aumento del número de células epiteliales, como en este ejemplo de hiperplasia epitelial. (C) Enfermedad mamaria proliferativa con atipia. Las células proliferativas tienen aspecto monomorfo y se apilan formando estructuras arquitecturales anómalas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

someten a la detección selectiva mamográfica), la incidencia y la mortalidad a escala mundial están aumentando a un ritmo alarmante. Los principales factores que explican esta tendencia en los países en vías de desarrollo son los cambios sociales que aumentan el riesgo de sufrir este tipo de cáncer, en concreto el retraso en la maternidad, el menor número de gestaciones y la reducción de la lactancia, que se combinan con una falta de acceso a una asistencia sanitaria óptima.

El riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida es de una de cada ocho para las mujeres que alcancen los 90 años en EE. UU. Se predice que en 2016 se diagnosticarán unos 250.000 casos de cáncer de mama nuevos y unas 40.000 muertes por la enfermedad, una enorme carga que convierte a este cáncer en el segundo más mortal por detrás del carcinoma de pulmón. Desde mediados de la década de los ochenta, la mortalidad ha disminuido de un 30% a menos del 20% y se puede explicar este descenso por la mejora de la detección selectiva, que permite detectar los cánceres antes de que hayan causado metástasis, y también por la disponibilidad de tratamientos sistémicos más eficaces.

Casi todos los carcinomas de mama son adenocarcinomas (> 95%). En el sistema de clasificación más útil a nivel clínico, los carcinomas de mama se dividen en tres grupos en función de la expresión de los receptores hormonales, en concreto los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP), y también del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, que también se conoce como ERBB2):

- Positivos para RE (negativos para HER2; 50-65% de los cánceres).
- Positivos para HER2 (positivos o negativos para RE; 10-20% de los cánceres).
- Triple negativo (negativo para RE, RP y HER2; 10-20% de los cánceres).

Estos tres grupos presentan llamativas diferencias en relación con las características de las pacientes, los rasgos anatomopatológicos, la respuesta al tratamiento, los patrones de metástasis, el tiempo hasta la recidiva y el pronóstico (tabla 19.7 y fig. 19.26). Dentro de cada grupo, se describen subtipos histológicos adicionales (que se comentan más adelante), algunos de los cuales tienen importancia clínica.

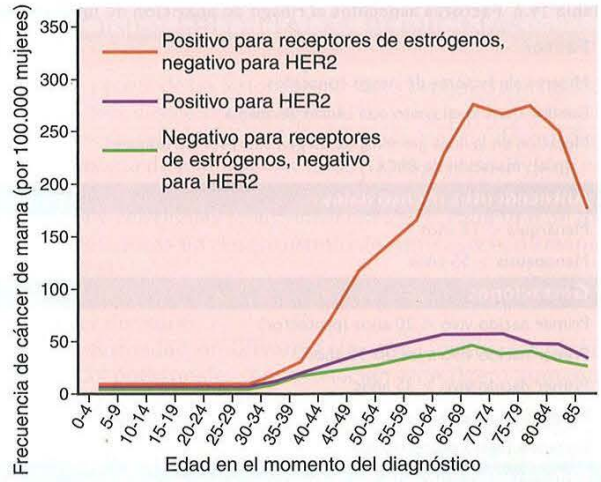


Figura 19.26 Edad e incidencia de los subtipos de carcinoma de mama.

Una clasificación alternativa que se solapa bastante con esta se basa en los perfiles de expresión génica. Este sistema, que se emplea actualmente en la investigación clínica, divide los carcinomas de mama en cuatro tipos fundamentales:

- *Luminal A*. La mayor parte de los carcinomas de bajo grado positivos para RE y negativos para HER2.
- *Luminal B*. La mayoría de los carcinomas de alto grado positivos para RE y que pueden ser positivos para HER2.
- *Enriquecido en HER2*. La mayoría sobreexpresan HER2 y no expresan RE.

Tabla 19.7 Resumen de los principales tipos biológicos de cáncer de mama

Característica	Positivo para RE/negativo para HER2	Positivo para HER2 (negativo o positivo para RE)	Triple negativo (negativo para RE, RP y HER2)
Frecuencia global	50-65%	20%	15%
Típicos grupos de pacientes	Adultas mayores; hombres; cánceres detectados mediante detección selectiva; portadoras de mutaciones en la línea germinal de *BRCA2*	Mujeres jóvenes; portadoras de mutaciones en la línea germinal de *TP53*	Mujeres jóvenes; portadoras de mutaciones en la línea germinal de *BRCA1*
Etnia			
Europeas/americanas	70%	18%	12%
Afroamericanas	52%	22%	26%
Hispanas	60%	24%	16%
Asiáticas/nativas de las islas del Pacífico	63%	26%	11%
Grado	Principalmente grados 1 y 2	Principalmente grados 2 y 3	Principalmente grado 3
Respuesta completa a la quimioterapia	Bajo grado (< 10%), alto grado (10%)	Positivos para RE (15%), negativos para RE (> 30%)	30%
Tiempo hasta las recaídas	Puede ser tardío (> 10 años tras el diagnóstico)	En general corto (< 10 años tras el diagnóstico)	En general corto (< 8 años tras el diagnóstico)
Localización de las metástasis	Hueso (70%), vísceras (25%), encéfalo (< 10%)	Hueso (70%), vísceras (45%), encéfalo (30%)	Hueso (40%), vísceras (35%), encéfalo (25%)
Grupo equivalente definido por perfiles de ARNm	Luminal A (bajo grado), luminal B (alto grado)	Luminal B (positivo para RE), enriquecido en HER2 (negativo para RE)	Fenotipo basal
Tipos histológicos especiales frecuentes	Lobulillar, tubular, mucinoso, papilar	Apocrino, micropapilar	Carcinoma con rasgos de tipo medular
Mutaciones somáticas frecuentes	*PIK3CA* (40%), *TP53* (26%)	*TP53* (75%), *PIK3CA* (40%)	*TP53* (85%)

PIK3CA, gen que codifica la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K).

booksmedicos.org

- *Fenotipo basal.* La mayor parte tienen un perfil de expresión génica que recuerda a las células mioepiteliales basales y son negativos para RE y HER2.

Epidemiología y factores de riesgo

Se han descrito un gran número de factores de riesgo para el cáncer de mama (v. tabla 19.6), de los que a continuación se resumen algunos de los más importantes.

Edad y sexo. El cáncer de mama es infrecuente en las mujeres menores de 25 años, pero la incidencia aumenta con rapidez a partir de los 30 (v. fig. 19.26). Un 75% de las mujeres con carcinoma de mama tienen más de 50 años y solo un 5% tienen menos de 40. La incidencia en hombres es solo un 1% de la existente en mujeres.

Antecedentes familiares de carcinoma de mama. El máximo riesgo se describe en pacientes con múltiples familiares de primer grado afectados por un cáncer de mama de aparición temprana. En la mayoría de las familias, se cree que este aumento del riesgo deriva de diversas combinaciones de genes cancerosos «débiles» de baja penetrancia. Sin embargo, aproximadamente un 5-10% de los cánceres de mama aparecen en pacientes que heredan mutaciones muy penetrantes en la línea germinal de los genes supresores de tumores (se comenta más adelante). En estos casos, el riesgo de sufrir cáncer de mama puede superar un 90% a lo largo de la vida.

Factores geográficos. Se han descrito diferencias significativas en la incidencia y la mortalidad del cáncer de mama entre los distintos países. El riesgo es significativamente más alto en América y Europa que en Asia y África. Por ejemplo, la incidencia y la mortalidad son cinco veces superiores en EE. UU. que en Japón. Algunos factores de riesgo pueden ser modificables, dado que las pacientes que migran de áreas de baja incidencia a otras de alta incidencia tienden a adquirir la frecuencia de su nuevo lugar de residencia. La dieta, los patrones de reproducción y las prácticas de lactancia parecen relacionarse. El aumento de la frecuencia de cáncer de mama en las zonas del mundo que están adoptando los hábitos occidentales parece apoyar esta idea.

Raza/etnia. La máxima incidencia de cáncer de mama se encuentra en las mujeres de origen europeo, sobre todo por la mayor incidencia de cánceres positivos para RE. Las mujeres afroamericanas e hispanas tienden a desarrollar el cáncer en edades más tempranas y también tienen más riesgo de sufrir tumores agresivos. Parece que estas diferencias son consecuencia de una combinación de factores genéticos, sociales y de acceso a la asistencia sanitaria y están siendo objeto de intenso estudio.

Historia reproductora. La menarquia precoz, la nuliparidad, la falta de lactancia materna y la edad avanzada en la primera gestación se asocian a un aumento del riesgo, posiblemente porque cada uno de estos factores aumenta la exposición de las células epiteliales «de riesgo» de la mama a la estimulación estrogénica.

Radiación ionizante. La radioterapia sobre el tórax aumenta el riesgo de cáncer de mama cuando se produce mientras la mama se encuentra en desarrollo. Por ejemplo, aparece un cáncer de mama en un 25-30% de las pacientes que se sometieron a radioterapia por un linfoma de Hodgkin en la adolescencia o tercera década de la vida, pero el riesgo en las mujeres tratadas en épocas posteriores de la vida no aumenta.

Otros factores de riesgo. La obesidad posmenopáusica, el tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico, la densidad mamográfica y el consumo de alcohol se han descrito como factores de riesgo. El riesgo asociado a la obesidad posiblemente se explica por la exposición de la mama a los estrógenos elaborados por el tejido adiposo. La obesidad solo se asocia a un aumento del riesgo de tumores que expresan RE, lo que apoya esta idea.

Patogenia

Los tres principales subtipos de cáncer de mama definidos por la expresión diferencial de receptores de hormonas y HER2 parecen surgir a través de vías más o menos diferentes, que implican la adquisición escalonada de mutaciones conductoras en las células epiteliales del sistema ductal lobulillar (fig. 19.27). Los factores que contribuyen de forma directa al desarrollo del cáncer de mama pueden agruparse en genéticos, hormonales y ambientales.

Genéticos. Las mutaciones conductoras en los genes del cáncer y que contribuyen a la carcinogenia de la mama se pueden dividir en hereditarias y adquiridas. **Las principales mutaciones en la línea germinal que aumentan la susceptibilidad al cáncer de mama afectan a los genes que regulan la estabilidad genómica o participan en las vías de transmisión de señales que potencian el crecimiento.** *BRCA1* y *BRCA2* son genes supresores de tumores clásicos, de forma que los cánceres solo aparecen cuando se inactivan o existen defectos en los dos alelos (v. capítulo 6). *BRCA1* y *BRCA2* codifican proteínas necesarias para la reparación de algunos tipos de lesiones del ADN. Se expresan normalmente en muchos tipos de células y tejidos y sigue siendo un misterio por qué las mutaciones en la línea germinal de estos genes aumentan el riesgo de cáncer de mama y seroso de ovario (como se ha comentado anteriormente). El grado de penetrancia, la edad de aparición y la susceptibilidad a sufrir otros tipos de cáncer difieren entre las múltiples mutaciones posibles de *BRCA1* y *BRCA2* en la línea germinal, aunque la mayor parte de las portadoras desarrollan un cáncer de mama antes de los 70 años, en comparación con el 12% de las mujeres con un riesgo promedio de sufrir esta enfermedad. Por motivos poco claros, las mutaciones de *BRCA2* se asocian principalmente a carcinomas positivos para RE, mientras que las de *BRCA1* lo hacen a cánceres triple negativos de forma importante (v. fig. 19.27). Otros genes mutados asociados al cáncer de mama familiar son *TP53* (el denominado «guardián del genoma»; v. capítulo 6) y *PTEN* (un importante regulador negativo de la vía PI3K-AKT que estimula el crecimiento), como ya se ha descrito como factores de riesgo en el carcinoma endometrial en el contexto del *síndrome de Cowden.*

Como cabría esperar, **las vías en las que actúan los genes del cáncer de mama familiar también se encuentran con frecuencia alteradas en los carcinomas de mama esporádicos.** Las mutaciones somáticas de *BRCA1* y *BRCA2* son poco frecuentes en los cánceres esporádicos, pero *BRCA1* se inactiva mediante metilación hasta en un 50% de los cánceres de mama triple negativos. Las mutaciones somáticas de *TP53* son frecuentes en el cáncer de mama, sobre todo triple negativo y positivo para HER2 (v. tabla 19.7), mientras que las mutaciones que activan la transmisión de señales PI3K-AKT suelen encontrarse en los cánceres de mama esporádicos positivos para RE y HER2 (v. fig. 19.27).

Una mutación conductora frecuente y con importancia clínica en el cáncer de mama es la amplificación del gen *HER2*. HER2 es una tirosina cinasa receptora, que fomenta la proliferación celular y se opone a la apoptosis porque estimula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

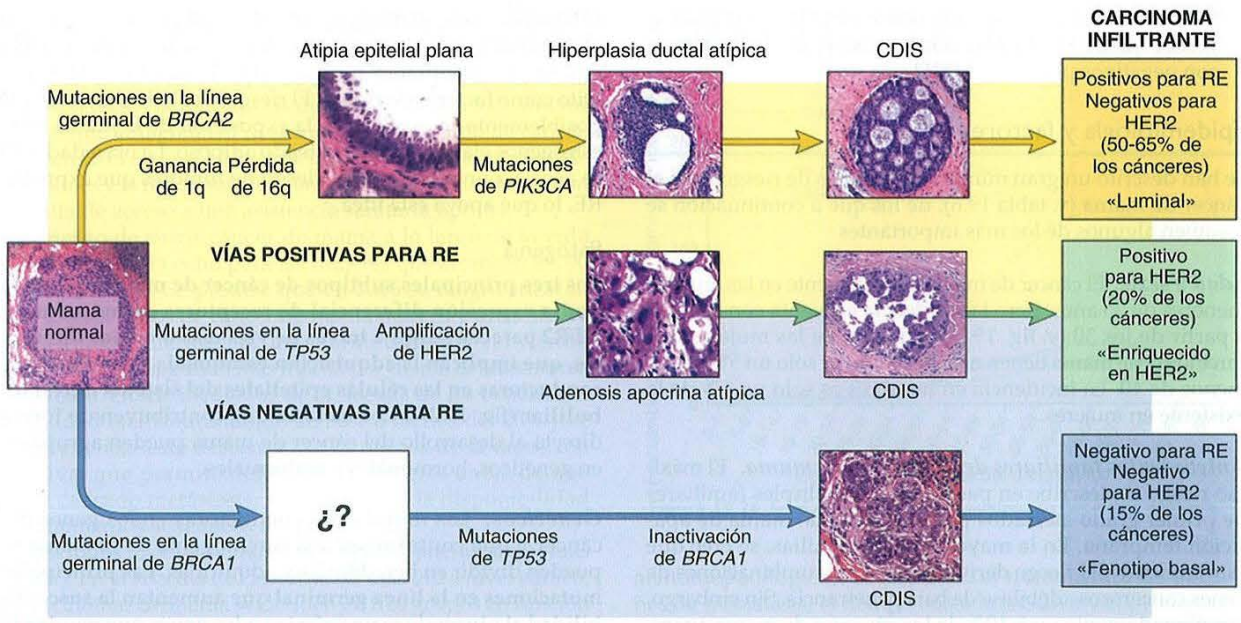


Figura 19.27 Principales vías de desarrollo del cáncer de mama. La vía más frecuente *(flecha amarilla)* provoca cánceres positivos para los RE. Las lesiones precursoras reconocidas incluyen la atipia epitelial plana, la HDA y el CDIS, todos los cuales comparten algunos acontecimientos genómicos con los carcinomas infiltrantes positivos para RE, como la ganancia del cromosoma 1, la pérdida del cromosoma 16 y las mutaciones de *PIK3CA* (el gen que codifica PI3K). Los estudios de expresión génica clasifican estos cánceres como «luminales» y es el tipo de cáncer que aparece con más frecuencia en pacientes con mutaciones en la línea germinal de *BRCA2*. Menos frecuentes son los cánceres que sobreexpresan HER2 por amplificación génica *(flecha verde)*. Estos cánceres pueden ser positivos o negativos para los RE y se suelen asociar a mutaciones de *TP53* en la línea germinal. Una lesión precursora posible es la adenosis apocrina atípica, que comparte características con el CDIS apocrino. El menos frecuente, aunque el más característico molecularmente, es el carcinoma de mama negativo para RE y HER2 («triple negativo», *flecha azul*). Estos cánceres tienen pérdida de la función de *BRCA1* y *TP53* y se consideran inestables genómicamente. La mayor parte de los cánceres triple negativos se clasifican como «fenotipo basal» mediante el estudio de perfiles de expresión génica.

las vías de transmisión de señales de RAS y PI3K-AKT. Los cánceres que sobreexpresan HER2 tienen una patogenia distinta y son muy proliferativos. Antes eran lesiones de mal pronóstico, pero actualmente la introducción de agentes terapéuticos que antagonizan de forma específica HER2 ha mejorado de forma muy notable el pronóstico de las pacientes con amplificación de este oncogén.

Factores hormonales. Los estrógenos estimulan la producción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformador α, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos y otros, que pueden fomentar el desarrollo del tumor por mecanismos paracrinos y autocrinos. Además, los RE regulan otras docenas de genes dependientes de estrógenos, algunos de los cuales tienen importancia en el crecimiento o desarrollo de los tumores. Posiblemente, los factores hormonales controlan la proliferación durante el desarrollo de un cáncer a partir de una lesión precursora (que típicamente muestran una intensa expresión de RE) para dar origen a un carcinoma maligno e incluso metastásico. La medida más evidente de la importancia de los estrógenos son los beneficios terapéuticos de los antagonistas de los estrógenos, que reducen el desarrollo de los cánceres positivos para los RE en las mujeres de riesgo y siguen siendo la clave del tratamiento de los tumores positivos para RE establecidos.

Factores ambientales. La influencia de factores ambientales se sospecha por la incidencia variable de cáncer en grupos genéticamente homogéneos (p. ej., mujeres japonesas que viven en Japón o en EE. UU.) y las diferencias geográficas en la incidencia de cáncer de mama, que ya se comentaron anteriormente.

MORFOLOGÍA

La localización más frecuente de los tumores en la mama es el cuadrante superoexterno (50%), seguido de la porción central (20%). Aproximadamente un 4% de las mujeres con cáncer de mama tienen tumores primarios bilaterales o lesiones secuenciales en la misma mama.

Los cánceres de mama se clasifican desde un punto de vista morfológico en función de si han atravesado o no la membrana basal. Los que no lo han hecho todavía se llaman *carcinomas in situ*, mientras que los que la han cruzado reciben el nombre *carcinoma infiltrante*. En esta clasificación las principales variantes de carcinoma de mama se llaman:

A. No infiltrante:
   1. Carcinoma ductal *in situ*.
   2. Carcinoma lobulillar *in situ*.

B. Infiltrante:
   1. Carcinoma ductal infiltrante (incluye todos los carcinomas que no se pueden clasificar en un tipo especial): 70-80%.
   2. Carcinoma lobulillar infiltrante: ~10-15%.
   3. Carcinoma con características medulares: ~5%.
   4. Carcinoma mucinoso (carcinoma coloide): ~5%.
   5. Carcinoma tubular: ~5%.
   6. Otros tipos.

Carcinoma no infiltrante *(in situ)*

Existen dos tipos morfológicos de carcinoma de mama no infiltrante: el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS). Los términos *ductal* y *lobulillar* son confusos porque se cree que ambos tipos de CIS se originan en células del conducto

booksmedicos.org

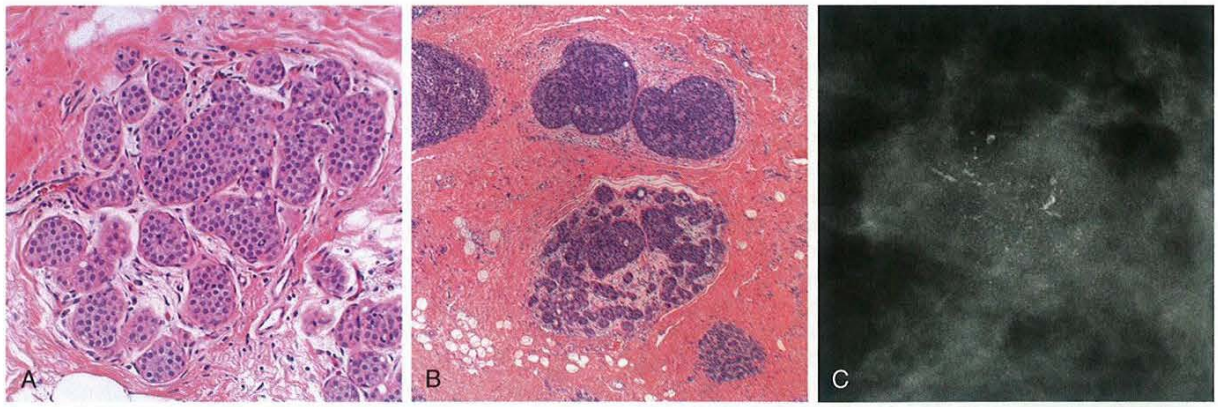


Figura 19.28 Carcinoma *in situ*. (A) Carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS). (B) Carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Este CDIS afecta parcialmente al lobulillo de la mitad inferior de la fotografía y ha borrado por completo los lobulillos superiores, produciendo un aspecto parecido a un conducto. (C) Detección mamográfica de las calcificaciones asociadas al CDIS.

terminal que dan origen a los lobulillos. El CLIS suele expandir los lobulillos que afecta (fig. 19.28A), mientras que el CDIS los distorsiona y convierte en espacios parecidos a conductos (fig. 19.28B). Por definición, ambos «respetan» la membrana basal y no infiltran el estroma o los canales linfovasculares.

El **CDIS** presenta múltiples aspectos histológicos, que son sólido, comedoniano, cribiforme, papilar, micropapilar y *clinging*. El aspecto nuclear oscila desde células inocentes y monótonas (bajo grado nuclear) a pleomorfo (alto grado nuclear). El subtipo **comedoniano** característico se define por la presencia de necrosis central extensa, que genera un tejido necrótico parecido a la pasta de dientes que sale de los conductos cuando se aplica una suave presión sobre el tejido cortado. **Las calcificaciones se asocian con frecuencia al CDIS** (fig. 19.28C) y se deben a la calcificación de los restos necrótico o el material de secreción. El CDIS solo representa un 5% de los cánceres de mama en las poblaciones no sometidas a detección selectiva, pero hasta un 30% en las que se realizan este tipo de estudios, sobre todo porque la mamografía permite detectar las calcificaciones. Las estrategias terapéuticas actuales para el CDIS incluyen cirugía y radioterapia para erradicar la lesión. Se emplean antiestrógenos, como tamoxifeno, para reducir el riesgo de recidiva de los CDIX positivos para RE. El pronóstico es excelente y la supervivencia a largo plazo supera el 97%. Sin tratamiento, el CDIS evoluciona a un carcinoma infiltrante en un tercio de los casos, habitualmente en el mismo cuadrante de la misma mama donde se encontró el CDIS.

La **enfermedad de Paget del pezón** se debe a la extensión del CDIS por los conductos galactóforos hacia la piel del pezón, lo que genera un exudado costroso unilateral en el pezón y la piel periareolar. A diferencia de la enfermedad de Paget vulvar (descrita anteriormente), la enfermedad de Paget del pezón se debe a la extensión *in situ* de un carcinoma subyacente. El pronóstico del carcinoma de origen viene modificado por la presencia de enfermedad de Paget y de otros factores (comentado en «Características clínicas»).

El aspecto del **CLIS** es uniforme. Las células son monomorfas, con núcleos lisos y redondeados y se disponen en cúmulos poco cohesivos dentro de los lobulillos (v. fig. 19.28A). El CLIS es casi siempre un hallazgo incidental, porque a diferencia del CDIS es muy raro que se asocie a calcificaciones. Por eso, la incidencia del CLIS no ha sufrido cambios en las poblaciones que se someten a mamografías. Aproximadamente un tercio de las pacientes con CLIS acaban desarrollando un carcinoma infiltrante. A diferencia del CDIS, los carcinomas infiltrantes que aparecen después de diagnosticar un CLIS pueden aparecer en cualquiera de las mamas y dos tercios lo hacen en la misma, pero un tercio aparece en la contralateral. Por eso, el **CLIS es un marcador de aumento de riesgo de carcinoma en ambas mamas y un precursor directo de algunos cánceres.** El tratamiento actual incluye el seguimiento clínico y radiológico estrecho, la quimioprevención con tamoxifeno o, con menos frecuencia, la mastectomía profiláctica bilateral.

Carcinoma infiltrante

En primer lugar, se describen los patrones histológicos típicos del carcinoma infiltrante y luego los sistemas de gradación, que sirven para todos ellos.

El término **carcinoma ductal infiltrante** se emplea en todos los carcinomas que no se pueden clasificar dentro de ninguno de los tipos especializados que se comentan más adelante. La mayoría de los cánceres (70-80%) se incluyen dentro de este grupo. Este tipo de cáncer se suele asociar a un CDIS. El aspecto microscópico varía, desde tumores con túbulos bien desarrollados y núcleos de bajo grado (fig. 19.29A) a tumores constituidos por sábanas de células anaplásicas. La mayoría de los carcinomas ductales infiltrantes generan una respuesta desmoplásica que sustituye a la grasa normal de la mama (lo que genera una densidad en la mamografía; fig. 19.29B) y al final causan la aparición de una masa irregular dura palpable. Aproximadamente un 50-65% de los carcinomas ductales expresan RE, un 20% son positivos para HER2 y un 15% son negativos para RE y HER2 (v. tabla 19.7).

El **carcinoma lobulillar infiltrante** está constituido por células infiltrantes que se parecen morfológicamente a las que constituyen el CLIS; de hecho, en dos tercios de los casos se encuentra un CLIS asociado. Estos tumores representan un 10-15% de todos los carcinomas de mama. Las células infiltran el estroma de forma individual y con frecuencia se disponen en «fila india» (fig. 19.29C). Aunque la mayor parte de estas lesiones producen masas o densidades mamográficas, un subgrupo importante infiltran sin generar una respuesta desmoplásica y estos tumores pueden ser ocultos clínicamente y difíciles de detectar en la radiología (fig. 19.29D). El patrón de metástasis del carcinoma lobulillar es especial dentro de los cánceres de mama, porque suelen metastatizar en el líquido cefalorraquídeo, las superficies serosas, el tubo digestivo, el ovario, el útero y la médula ósea. Casi todos los carcinomas lobulillares de mama expresan receptores hormonales, pero la sobreexpresión de HER2 es infrecuente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

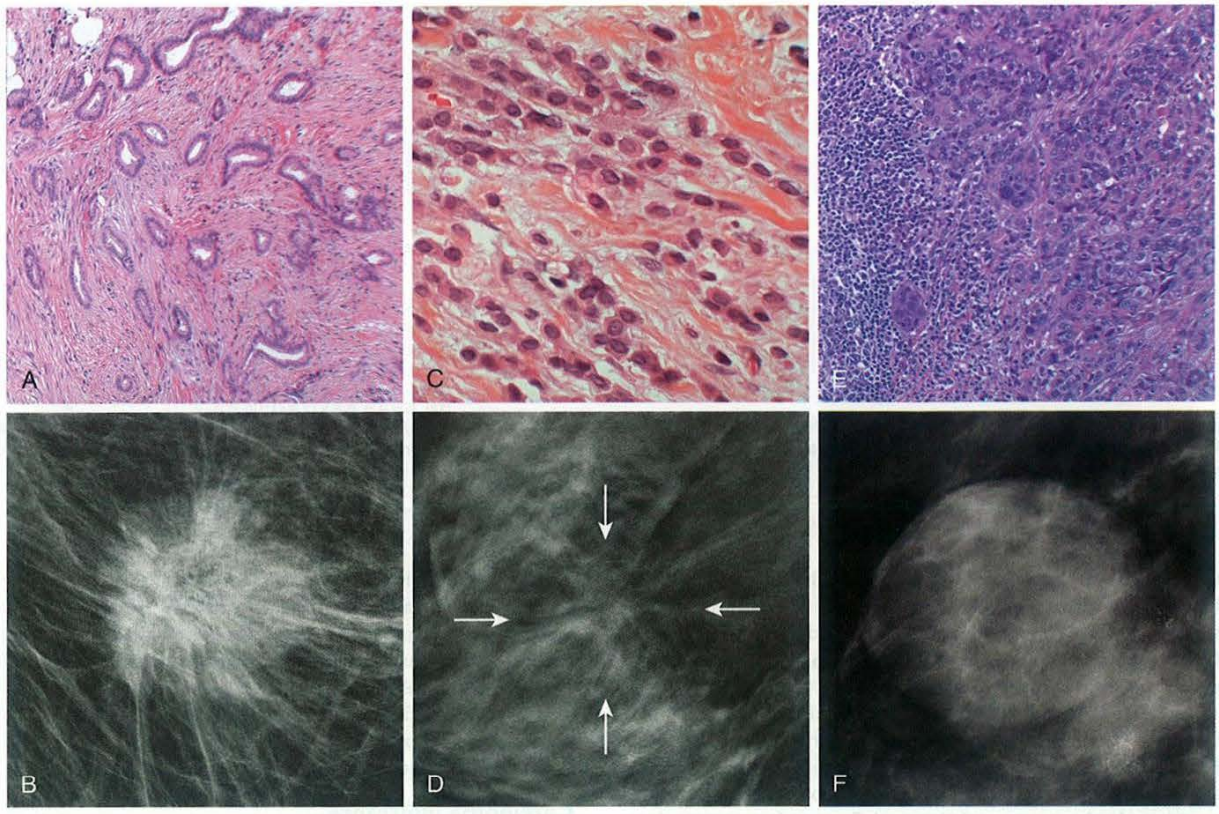


Figura 19.29 Patrones de crecimiento de los carcinomas infiltrantes de mama. (A) La mayor parte crecen formando túbulos (carcinoma «ductal») y estimulan una proliferación reactiva desmoplásica del estroma. (B) En las mamografías, aparecen como masas densas con márgenes espiculados debido a la infiltración del tejido mamario radiotransparente adyacente. (C) Los carcinomas lobulillares están constituidos por células tumorales no cohesivas que infiltran en forma de cordones lineales e inducen poca respuesta estromal. (D) En consecuencia, la mamografía de estas lesiones refleja masas irregulares relativamente sutiles *(flechas)*. (E) Con poca frecuencia, los carcinomas están constituidos por cúmulos muy cohesivos de células, como muestra este carcinoma con rasgos medulares, o cuando existe abundante producción de mucina intracelular. (F) Estos tumores pueden aparecer como masas bien delimitadas en la mamografía, que recuerdan a lesiones benignas.

Los **carcinomas con características medulares** son un tipo especial de cáncer de mama triple negativo, que representa aproximadamente un 5% de todos los cánceres de mama. Típicamente, crecen como masas redondeadas, que resulta difícil distinguir de un tumor benigno en la radiología (fig. 19.29F). Están constituidos por sábanas de células grandes anaplásicas asociadas a un llamativo infiltrado linfocítico constituido principalmente por linfocitos T (fig. 19.29E). La presencia de linfocitos se asocia a un mejor pronóstico, al menos en parte porque responden mejor a la quimioterapia que los carcinomas poco diferenciados sin infiltrados linfocíticos. Este tipo de lesión suele encontrarse en las mujeres con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1*, aunque la mayor parte de las mujeres afectadas por este tipo de lesión no son portadoras.

El **carcinoma mucinoso (coloide)** es un tumor positivo para RE y negativo para HER2, que produce abundante mucina extracelular. Suelen ser tumores blandos y gelatinosos por la presencia de lagos de mucina, que generan una masa delimitada expansiva.

El **carcinoma tubular** es otro tipo de cáncer positivo para RE y negativo para HER2 y casi siempre se detecta en la mamografía como una masa irregular pequeña. Las células tumorales se disponen en túbulos bien formados y tienen núcleos de bajo grado. Las metástasis ganglionares son infrecuentes y el pronóstico es excelente.

El **carcinoma inflamatorio** se define por la presentación clínica más que por una morfología específica. Las pacientes consultan con una mama eritematosa edematosa sin una masa palpable. El carcinoma infiltrante asociado suele ser poco diferenciado e infiltra de forma difusa obstruyendo los espacios linfáticos dérmicos, lo que determina el aspecto «inflamado»; no hay inflamación auténtica. Muchos de estos tumores producen metástasis a distancia y la supervivencia global es inferior al 50% e incluso menor en las pacientes que tienen metástasis al diagnóstico, como resulta lógico. La mitad expresan RE y un 40-60% sobreexpresan HER2.

Todos los tipos de carcinoma infiltrante de mama se gradan entre el grado 1 (bajo grado) y el 3 (alto grado) en función del pleomorfismo nuclear, la formación de túbulos y la actividad proliferativa. Los núcleos de bajo grado se parecen a los de las células normales, mientras que las lesiones de alto grado tienen núcleos grandes con contornos irregulares que se deben a un contenido y estructura del ADN anormales. La mayor parte de los carcinomas de bajo grado forman túbulos bien definidos y puede resultar difícil distinguirlos de las lesiones benignas, mientras que los carcinomas de alto grado pierden esta capacidad e infiltran en sábanas sólidas o como células sueltas. La proliferación se valora mediante el recuento de las figuras de mitosis. La mayor parte de los carcinomas positivos para HER2 y triple negativos tienen mucha proliferación, mientras que los que expresan RE tienen una amplia variabilidad en la misma.

booksmedicos.org

Características clínicas

Como se comentó anteriormente, en las poblaciones no sometidas a detección selectiva (incluidas las mujeres jóvenes en las que no está indicado hacerla), la mayor parte de los carcinomas de mama se identifican como una masa palpable por la propia paciente. Estos carcinomas son casi todos infiltrantes y suelen medir al menos 2-3 cm. Al menos la mitad de ellos se habrán diseminado ya a ganglios regionales. En las poblaciones de mayor edad que siguen programas de detección selectiva, un 60% de los cánceres de mama se descubren antes de dar síntomas. Aproximadamente un 20% serán carcinomas *in situ*. Los carcinomas infiltrantes del grupo de detección selectiva en las mujeres de mayor edad miden 1-2 cm y solo un 15% tendrán metástasis ganglionares. Los cánceres palpables en este grupo de mayor edad suelen ser cánceres de «intervalo», es decir, que aparecen de forma súbita entre los intervalos de la detección selectiva. Como cabe suponer, estos cánceres de intervalo suelen ser muy proliferativos y, en general, de alto grado.

El pronóstico clínico de las pacientes con cáncer de mama puede predecirse en función de las características moleculares y morfológicas del mismo y el estadio en el momento del diagnóstico. Los factores que condicionan el pronóstico incluyen:

- *Tipo biológico.* El tipo biológico de cáncer se valora combinando el aspecto histológico, el grado (incluida la proliferación), la expresión de receptores hormonales y la expresión de HER2.

  La *proliferación* se valora contando mitosis y se relaciona de forma estrecha con la capacidad de respuesta de los tumores a la quimioterapia citotóxica. Esto se debe a que las células cancerosas de crecimiento rápido resultan más sensibles a los fármacos que dañan el ADN o interfieren en algún aspecto con la división celular.

  La *expresión de receptores de estrógenos y progesterona* predice la respuesta a los antiestrógenos. El crecimiento de los cánceres que expresan receptores hormonales puede inhibirse durante muchos años con el tratamiento y las pacientes pueden sobrevivir durante períodos de tiempo prolongados con metástasis a distancia. Sin embargo, al final se desarrolla resistencia, en algunos cánceres por mutaciones del gen de los RE. Por el contrario, no existe ningún tratamiento dirigido frente a los carcinomas triple negativos, que se tratan con quimioterapia. Los cánceres que no responden al tratamiento inicial suelen producir metástasis y acaban por matar a la paciente.

  Se describe *sobreexpresión de HER2* aproximadamente en un 20% de los cánceres de mama. HER2 sigue siendo uno de los ejemplos mejor conocidos de la eficacia de un tratamiento contra una lesión molecular específica del tumor. Antes del tratamiento dirigido, que pueden ser anticuerpos bloqueantes o pequeños inhibidores moleculares de HER2, el pronóstico de estas pacientes era igual que el de los carcinomas triple negativos. Sin embargo, el tratamiento dirigido combinado con quimioterapia consigue una frecuencia de respuestas completas superior al 60% y esto ha mejorado de forma importante el pronóstico de las pacientes.
- El *perfil de expresión de ARN* es un método más reciente para subclasificar los cánceres. En el caso del cáncer de mama, muchos de los genes que predicen el pronóstico están implicados en la proliferación. La máxima utilidad clínica de estas determinaciones es que permite identificar a las pacientes con cánceres de lento crecimiento y que responden a antiestrógenos, en las que se puede evitar la toxicidad de la quimioterapia.
- *Estadio tumoral.* El «estadio» mide la extensión del tumor en el momento del diagnóstico y es importante en todos los tipos biológicos de carcinoma. Se basa en las características del tumor primario (T), la afectación de los ganglios regionales (N) y la existencia de metástasis a distancia (M) (fig. 19.30). El sistema de estadificación de la AJCC/UICC que se emplea en EE. UU. y Europa clasifica los tumores en T1, T2 o T3 en función del tamaño y los tumores T4 cuando ulceran la piel, afectan los músculos profundos de la pared torácica o se diagnostican clínicamente como carcinoma inflamatorio. *La inmensa mayoría de los carcinomas metastatizan primero en los ganglios regionales* y la afectación ganglionar es un importante factor pronóstico. El drenaje linfático se dirige hacia uno o dos ganglios centinela en la axila en la mayor parte de las pacientes. Si estos ganglios no están afectados, los demás ganglios axilares estarán habitualmente libres de afectación. La *biopsia de ganglio centinela*

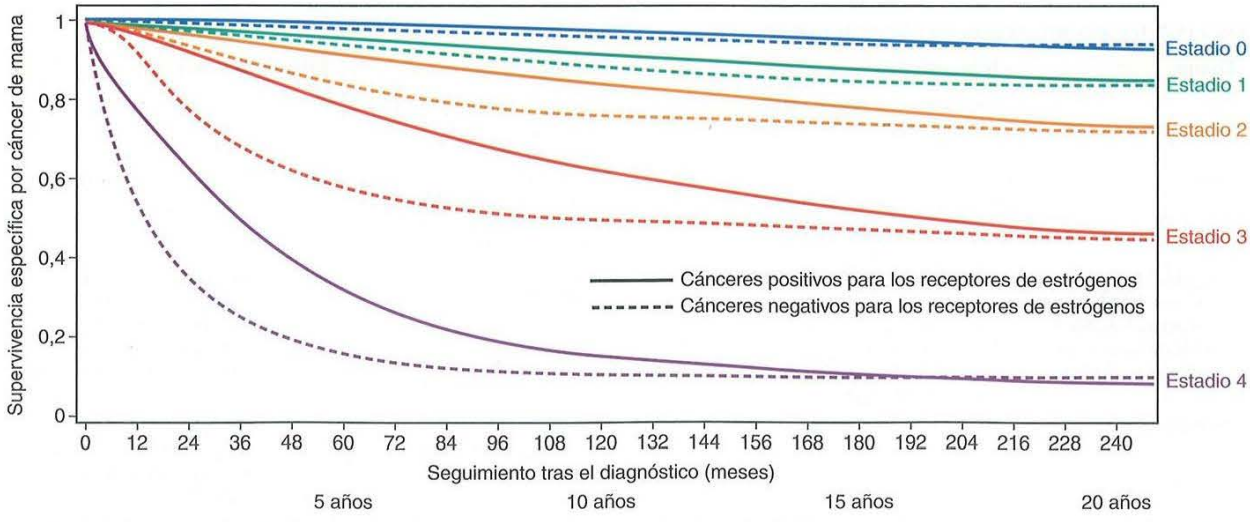


Figura 19.30 Supervivencia específica para el cáncer de mama a los 10 años según el estadio AJCC para los cánceres positivos y negativos para RE. Tanto el estadio como el tipo biológico de cáncer determinan la supervivencia. Los carcinomas infiltrantes positivos para RE tienen mejor supervivencia que los carcinomas negativos para RE en todos los estadios, aunque esta ventaja disminuye a partir de los 5 años por las recaídas tardías de los carcinomas positivos para RE. *(Gráfico por cortesía de la Dra. Stephanie Wong; datos tomados de* SEER-18, 1992–2012. *http://seer.cancer.gov.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se ha convertido en el método convencional para valorar la afectación ganglionar y de este modo evitar las disecciones ganglionares extensas, que determinan una notable morbilidad. Las *metástasis a distancia* (M) solo se detectan en un 5% de las pacientes recién diagnosticadas. El estadio 0 corresponde al CIS, que se asocia a una supervivencia superior al 95%. En el estadio I, se incluyen mujeres con cánceres pequeños y ganglios libres de afectación por carcinoma o con micrometástasis muy pequeñas. La supervivencia a los 10 años es del ~86%. Los carcinomas se clasifican como estadio II porque el tumor es grande o por la existencia de hasta tres ganglios afectados. La supervivencia disminuye hasta el ~71% en el estadio II. El estadio III es el grupo de cánceres localmente avanzados, que se define por un tamaño grande, afectación de la piel o la pared torácica o por la presencia de cuatro ganglios afectados o más. Solo el ~54% de las pacientes sobreviven 10 años. El estadio IV se reserva para pacientes que tienen metástasis a distancia y la supervivencia es muy mala (~11%). La localización más probable de las recidivas a distancia depende del tipo biológico del tumor. Los cánceres triple negativos y HER2 suelen producir metástasis en el encéfalo y las vísceras, a diferencia de los cánceres positivos para RE, que suelen provocar metástasis óseas (v. tabla 19.7).

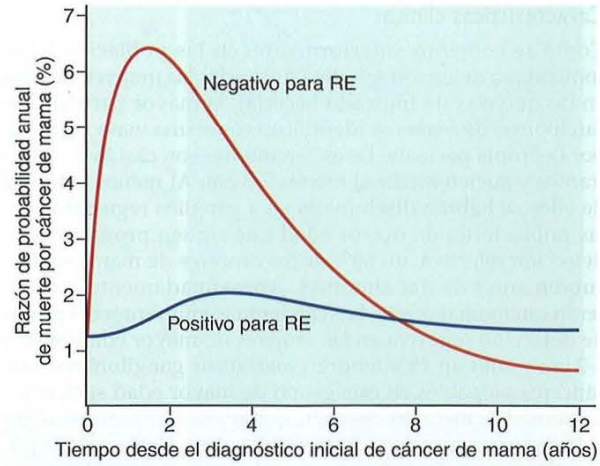


Figura 19.31 Tiempo hasta la recidiva del cáncer de mama. La razón de probabilidad refleja el riesgo de recidiva de cada tipo molecular de cáncer de mama en los distintos momentos después del diagnóstico. Los cánceres negativos para RE suelen recidivar en los primeros 8 años. Es probable que las pacientes que sobreviven más de este intervalo estén curadas. Por el contrario, los carcinomas positivos para RE recidivan menos, pero siguen teniendo riesgo décadas después del diagnóstico inicial.

La combinación del estadio y los factores biológicos permite una valoración más exacta del pronóstico. Por ejemplo, para cada estadio tumoral, la supervivencia de las pacientes con cánceres positivos para RE es mayor que la de las pacientes con cánceres negativos para RE a los 5 años del diagnóstico, sobre todo en estadios III y IV (v. fig. 19.30). Sin embargo, hay que recordar que esta ventaja disminuye con el tiempo y a los 10 años del diagnóstico y después las diferencias son progresivamente menores (v. fig. 19.30). Esta reducción de las diferencias en la supervivencia se explica por dos factores. En primer lugar, la mayor parte de las muertes por cánceres negativos para RE se producen en los primeros 5 años tras el diagnóstico (fig. 19.31). Las mujeres que sobreviven a este período son las que tienen tumores con una respuesta excelente al tratamiento y muchas de ellas se pueden curar. En segundo lugar, aunque el crecimiento de los cánceres positivos para RE se puede mantener controlado durante años con antiestrógenos, este tratamiento no es curativo y al final los cánceres se hacen resistentes al mismo.

Históricamente, casi todas las mujeres con un cáncer de mama no tratado fallecían en 3-4 años. Sin embargo, se han logrado grandes avances en el tratamiento y actualmente un 80% de las pacientes que reciben tratamiento óptimo sobreviven.

El tratamiento endocrino con tamoxifeno e inhibidores de aromatasa es muy eficaz para los cánceres positivos para los RE, que pueden quedar durmientes durante muchos años.

El tratamiento dirigido promete ser más eficaz y menos tóxico que la quimioterapia convencional (tabla 19.8), como ya se ha demostrado con la marcada mejora de la supervivencia de las pacientes con carcinomas positivos para HER2 desde que se utilizan los tratamientos que antagonizan HER2. Las nuevas opciones de tratamiento dirigido incluyen la

Tabla 19.8 Tratamiento dirigido del cáncer de mama

Diana	Tratamiento	Pruebas	Observaciones
RE	Privación de estrógenos (ovariectomía, inhibidores de la aromatasa) Bloqueo de los RE (tamoxifeno)	IHQ para la expresión nuclear de RE	Tratamiento citostático (pero no citotóxico) eficaz en los carcinomas de mama positivos para RE
HER2	Anticuerpos frente a HER2 Tratamiento citotóxico unido al anticuerpo frente a HER2 Inhibidores de tirosina cinasa	IHQ para la expresión de membrana de HER2 HIS para la amplificación del gen de HER2	Eficaz en los cánceres positivos para HER2
Susceptibilidad a las lesiones del ADN por mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* que causan defectos en la RRH	Quimioterapia con fármacos que producen lesiones en el ADN que necesitan RRH (p. ej., derivados del platino) Inhibición de la vía de reparación del ADN alternativa (inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa o PARP)	Secuenciación de *BRCA1* y *BRCA2*	Puede ser eficaz en carcinomas de pacientes con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o dos mutaciones o cánceres con pérdida somática de la función de *BRCA*
Vía PI3K-AKT	Inhibición de las proteínas de esta vía	Mutaciones activadoras o activación de la vía (todavía no validadas)	> 80% de los cánceres de mama presentan alteraciones en esta vía Eficacia del tratamiento todavía no demostrada
Proteínas de los puntos de control inmunitarios	Anticuerpos que bloquean PD-L1, PD-1 y otras proteínas de los puntos de control inmunitarios	IHQ para las proteínas del punto de control inmunitario (todavía no validada)	En estudio en las pacientes con carcinomas de mama triple negativos

HIS, hibridación *in situ*; *IHQ*, inmunohistoquímica; *RE*, receptor de estrógenos; *RRH*, reparación mediante recombinación homóloga.

booksmedicos.org

inhibición de las vías de reparación del ADN alternativas en los cánceres con mutaciones de *BRCA* y el bloqueo de la vía de transmisión de señales PI3K-AKT. Se está valorando el tratamiento mediante bloqueo de los puntos de control inmunitario (v. capítulo 6) en las pacientes con carcinoma de mama. Se espera que estos abordajes novedosos mejoren el pronóstico de algunos de los subtipos de mal pronóstico, como el cáncer triple negativo.

RESUMEN

CARCINOMA DE MAMA

- El riesgo durante la vida de desarrollar carcinoma de mama de una mujer norteamericana es de una de cada ocho.
- La mayor parte (75%) de los cánceres de mama se diagnostican después de los 50 años.
- Los principales factores de riesgo para el desarrollo de un carcinoma de mama son los factores hormonales y la susceptibilidad hereditaria.
- Aproximadamente un 12% de los cánceres de mama se deben a mutaciones en la línea germinal identificadas; los genes *BRCA1* y *BRCA2* explican la mitad de los casos asociados a mutaciones monogénicas.
- El CDIS es una lesión precursora del carcinoma ductal infiltrante y se suele encontrar en la mamografía de detección selectiva en forma de calcificaciones. Cuando aparece un carcinoma en una mujer con un diagnóstico previo de CDIS no tratado, suele ser un carcinoma ductal infiltrante de la misma mama.
- El CLIS es un marcador de aumento del riesgo y también una lesión precursora. Cuando aparece un carcinoma en una paciente con un diagnóstico previo de CLIS, dos tercios aparecen en la misma mama y un tercio en la contralateral.
- Los carcinomas infiltrantes se clasifican según el tipo histológico y el tipo biológico: positivo para RE/negativo para HER2; positivo para HER2; y negativo para RE/RP/HER2 (triple negativo). Los tipos biológicos de cáncer tienen importantes diferencias en las características de las pacientes, el grado, los perfiles de mutaciones, el patrón de metástasis, la respuesta al tratamiento, el tiempo hasta la recidiva y el pronóstico.
- El pronóstico depende del tipo biológico del tumor, el estadio y la disponibilidad de opciones terapéuticas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bulun SE: Mechanism of disease: endometriosis, *N Engl J Med* 360:268, 2009. *[Excelente revisión sobre la base molecular de la endometriosis.]*

Cannistra S: Cancer of ovary, *N Engl J Med* 351:2519, 2004. *[Revisión exhaustiva.]*

DiCristofano A, Ellenson LH: Endometrial carcinoma, *Annu Rev Pathol* 2:57, 2007. *[Exhaustivo comentario sobre la patogenia.]*

Ehrmann DA, Polycystic ovary syndrome, *N Engl J Med* 352:1223, 2004. *[Revisión detallada.]*

Fox H, Wells M: Recent advances in the pathology of the vulva, *Histopathology* 42:209, 2003. *[Una corta actualización sobre patología vulvar.]*

Herrington CS: Recent advances in molecular gynaecological pathology, *Histopathology* 55:243, 2009. *[Revisión de la genética molecular de las neoplasias de cuello uterino, ovario y endometrio.]*

Kathleen RC: Ovarian cancer, *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:287, 2009. *[Buena revisión sobre el tema con comentarios sobre genética molecular.]*

Moody CA: Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation, *Nat Rev Cancer* 10:550, 2010. *[Revisión de las ideas actuales sobre la carcinogenia cervical.]*

Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al: Endometrial cancer, *Lancet* 387:1094, 2016. *[Revisión exhaustiva sobre esta materia.]*

Rich TA, Woodson AH, Litton J, et al: Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing, *J Surg Oncol* 111:6-80, 2015. *[Pronto muchos individuos sabrán toda la secuencia de su ADN. Esta revisión analiza la complejidad de la detección de genes de susceptibilidad con penetrancia baja o moderada.]*

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS: Gestational trophoblastic disease, *Lancet* 376:717, 2010. *[Revisión de la enfermedad trofoblástica gestacional con un comentario sobre el tratamiento.]*

Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C, et al: Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? *Cancer Treat Rev* 40:1089-1095, 2014. *[Se analiza la traducción de los tipos biológicos de cáncer a la práctica clínica.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 20

Sistema endocrino

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hipófisis 750
- Tumores de la adenohipófisis 750
- *Adenomas hipofisarios: características generales 750*
- *Adenomas funcionantes e hiperpituitarismo 753*
- *Otras neoplasias de la adenohipófisis 754*
- Hipopituitarismo 754
- Síndromes de la hipófisis posterior 755

Glándula tiroidea 755
- Hipertiroidismo 756
- Hipotiroidismo 757
- Enfermedad tiroidea autoinmunitaria 758
- *Tiroiditis linfocítica crónica (de Hashimoto) 758*
- *Tiroiditis granulomatosa subaguda (de De Quervain) 759*
- *Tiroiditis linfocítica subaguda 760*
- *Otras formas de tiroiditis 760*
- *Enfermedad de Graves 760*
- Bocio difuso y multinodular 762
- Neoplasias tiroideas 763
- *Adenomas 763*
- *Carcinomas 764*

Glándulas paratiroideas 769
- Hiperparatiroidismo 769
- *Hiperparatiroidismo primario 769*
- *Hiperparatiroidismo secundario 771*
- Hipoparatiroidismo 771

Páncreas endocrino 772
- Diabetes mellitus 772
- *Fisiología normal de la insulina y homeostasis de la glucosa 773*
- *Patogenia de la diabetes de tipo 1 774*
- *Patogenia de la diabetes de tipo 2 775*
- *Formas monogénicas de diabetes 776*
- *Otros subtipos de diabetes 776*
- *Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes 777*
- *Complicaciones crónicas de la diabetes 778*
- Tumores neuroendocrinos pancreáticos 784
- *Insulinomas 784*
- *Gastrinomas 784*

Corteza suprarrenal 784
- Hiperfunción corticosuprarrenal: hipersuprarrenalismo 785
- *Hipercortisolismo: síndrome de Cushing 785*
- *Hiperaldosteronismo 788*
- *Síndromes adrenogenitales 789*
- Insuficiencia corticosuprarrenal 790
- *Insuficiencia corticosuprarrenal aguda 790*
- *Insuficiencia corticosuprarrenal crónica: enfermedad de Addison 790*
- *Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria 791*
- Neoplasias corticosuprarrenales 792

Médula suprarrenal 793
- Tumores de la médula suprarrenal 793
- *Feocromocitoma 793*
- *Neuroblastoma y otras neoplasias neuronales 794*

Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) 795
- Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 795
- Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 795
- *Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A 795*
- *Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B 795*

El sistema endocrino está constituido por un grupo de órganos distribuidos de forma amplia y que colaboran para mantener el equilibrio metabólico del organismo u homeostasis. Las células del sistema endocrino lo consiguen secretando moléculas, que con frecuencia se denominan *hormonas*, que actúan sobre células diana alejadas del lugar de síntesis. La hormona típicamente se transporta por la sangre desde las glándulas endocrinas a los tejidos diana. La mayor parte de las hormonas se secretan en respuesta a otras hormonas que se denominan tróficas, que se producen en respuesta a unas necesidades metabólicas concretas. La producción de una hormona regula a la baja la actividad de la glándula que secreta la hormona trófica estimulante, proceso que se conoce como *inhibición por retroalimentación*.

Las hormonas pueden clasificarse en diversas categorías, en función de la naturaleza de sus receptores:

- *Hormonas que se unen a receptores de la superficie celular.* Este amplio grupo de compuestos se subdivide en dos grupos: 1) hormonas peptídicas, como la *hormona del crecimiento* y la *insulina*, y 2) pequeñas moléculas, como la *adrenalina*. La unión de estas hormonas con los receptores de la superficie celular provoca un incremento de *segundos mensajeros* intracelulares, como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3) y calcio ionizado. Las concentraciones elevadas de uno o más de estos compuestos pueden activar las vías de transmisión de señales intracelulares, que estimulan el crecimiento o diferenciación celular o modifican la función celular.
- *Hormonas que se unen a receptores intracelulares.* Muchas hormonas lipídicas solubles difunden a través de la membrana plasmática e interactúan con receptores del citoplasma o del núcleo. El complejo hormona-receptor resultante se une específicamente a elementos reguladores en el ácido desoxirribonucleico (ADN), afectando de esta forma a la expresión de genes diana específicos. Las hormonas de este tipo son los *esteroides* (p. ej., estrógenos, progesterona y glucocorticoides), los *retinoides* (vitamina A) y la *tiroxina*.

Generalmente, las enfermedades endocrinas se producen por: 1) *hipo- o hiperproducción* de hormonas y sus consecuencias bioquímicas y clínicas; 2) *resistencia del órgano terminal* a los efectos de una hormona, o 3) *neoplasias*, que pueden ser no funcionantes o asociarse a una producción excesiva o defectuosa de hormonas. En muchos contextos, el estudio de las enfermedades endocrinas se basa mucho en la determinación bioquímica de las concentraciones de hormonas, sus reguladores y otros metabolitos.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Hipófisis

La hipófisis o glándula pituitaria es una estructura pequeña en forma de haba que reposa en la base del cerebro dentro de los confines de la silla turca. Está íntimamente relacionada con el hipotálamo, con el cual está conectada tanto por un tallo, compuesto de axones procedentes del hipotálamo, como por un rico plexo venoso que forma una circulación portal. Junto con el hipotálamo, la hipófisis tiene un papel central en la regulación de la mayoría de las células endocrinas. Está compuesta por dos componentes morfológica y funcionalmente diferentes: el lóbulo anterior (adenohipófisis) y el posterior (neurohipófisis). Las enfermedades de la hipófisis, por tanto, pueden dividirse en aquellas que afectan, principalmente, al lóbulo anterior y en las que afectan, sobre todo, al lóbulo posterior.

La adenohipófisis o hipófisis anterior produce hormonas tróficas, que estimulan la producción de hormonas en la glándula tiroidea, la suprarrenal y otras glándulas. La hipófisis anterior se compone de células epiteliales derivadas embriológicamente de la cavidad oral en desarrollo. En las secciones histológicas de rutina, se observa un colorido conjunto de células que pueden mostrar un citoplasma basófilo, eosinófilo o con poca tinción (cromófobo) (fig. 20.1). Los estudios más detallados que utilizan microscopia electrónica e inmunohistoquímica han demostrado que las propiedades de tinción de estas células se relacionan con la presencia de diferentes hormonas polipeptídicas en su citoplasma que controlan la actividad de otras glándulas endocrinas. La liberación de estas hormonas hipofisarias está controlada por factores producidos por el hipotálamo; aunque la mayoría de los factores hipotalámicos son estimuladores y promueven la liberación de hormonas hipofisarias, otros (p. ej., somatostatina y dopamina) son inhibidores (fig. 20.2). En raras ocasiones, los signos y síntomas de la enfermedad hipofisaria pueden deberse a la hiper- o hipoproducción de factores hipotalámicos, en lugar de por una anomalía hipofisaria primaria.

Los síntomas y signos de la enfermedad hipofisaria pueden dividirse en las siguientes categorías:

- Efectos relacionados con el *hiperpituitarismo.* El hiperpituitarismo se debe a una secreción excesiva de hormonas tróficas, la mayoría de las veces en relación con la presencia de un *adenoma en la hipófisis anterior,* pero también puede ser provocado por otras lesiones hipofisarias o extrahipofisarias, que se describen más adelante. Los síntomas y signos del hiperpituitarismo se detallan más adelante en el contexto de los tumores (tabla 20.1).
- Efectos relacionados con el *hipopituitarismo.* El hipopituitarismo está provocado por una deficiencia de hormonas tróficas y se debe a diversos procesos destructivos que pueden dañar la hipófisis, entre los que se encuentran trastornos isquémicos, cirugía, radiación y reacciones inflamatorias. Además, los adenomas hipofisarios no funcionantes pueden rodear y destruir la hipófisis anterior normal y provocar un hipopituitarismo.
- *Efectos de masa locales.* Entre los primeros cambios asociados a neoplasias hipofisarias se encuentran las anomalías radiológicas de la silla turca, incluidas la expansión de la silla, la erosión ósea y la rotura del diafragma selar. Dada la estrecha proximidad de los nervios ópticos y del quiasma a la silla, las lesiones expansivas de la hipófisis comprimen las fibras de la decusación del quiasma óptico. Esto provoca anomalías del campo visual, clásicamente en la forma de defectos en los campos visuales laterales (temporal) –la denominada «hemianopsia bitemporal»–. Como sucede con cualquier masa expansiva intracraneal, los tumores hipofisarios pueden producir signos y síntomas de incremento de la presión intracraneal, incluidos cefalea, náuseas y vómitos. Las neoplasias hipofisarias que se extienden más allá de la silla turca hacia la base del cerebro producen convulsiones o hidrocefalia obstructiva; la afectación de los nervios craneales puede provocar *parálisis de los pares craneales.* Algunas veces, una hemorragia aguda dentro de una neoplasia hipofisaria se asocia a crecimiento rápido de la lesión y pérdida de conciencia, una situación denominada *apoplejía hipofisaria.* La apoplejía hipofisaria aguda puede causar la muerte con rapidez y por eso se considera una urgencia neuroquirúrgica.

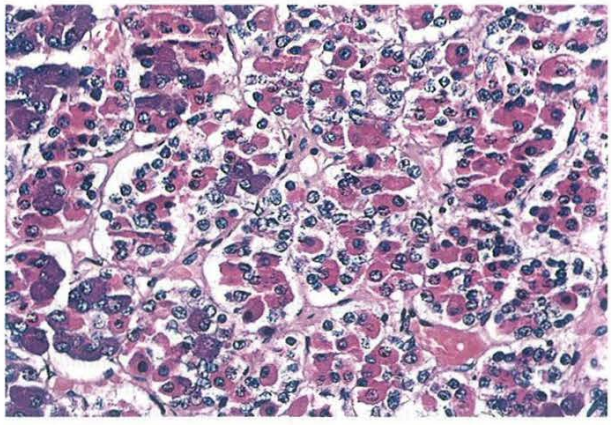


Figura 20.1 Adenohipófisis normal. La glándula está poblada por diversos tipos celulares específicos que expresan distintas hormonas peptídicas. Estas hormonas son basófilas (azules), eosinófilas (rojas) o no se tiñen en los cortes convencionales teñidos con hematoxilina-eosina, lo que permite identificar los distintos tipos celulares. Obsérvese una fina red de reticulina entre las células.

TUMORES DE LA ADENOHIPÓFISIS

Los trastornos más frecuentes de la adenohipófisis son los tumores hipofisarios, la mayor parte de los cuales corresponden a adenomas benignos. Algunos producen hormonas y provocan alteraciones endocrinológicas, mientras que otros no son funcionantes y producen síntomas por efectos de masa. A continuación se analizan los rasgos generales de los adenomas hipofisarios y luego cada tumor en concreto.

Adenomas hipofisarios: características generales

La causa más frecuente de hiperpituitarismo es un adenoma productor de hormonas originado en el lóbulo anterior. Otras causas menos habituales son hiperplasia y carcinomas de la hipófisis anterior, secreción de hormonas por tumores extrahipofisarios y ciertos trastornos hipotalámicos. Algunas de las características más destacadas de los adenomas hipofisarios son las siguientes:

- *Los adenomas hipofisarios se clasifican según las hormonas producidas por las células neoplásicas,* que se detectan con tinciones inmunohistoquímicas realizadas en cortes de tejido (v. tabla 20.1).

booksmedicos.org

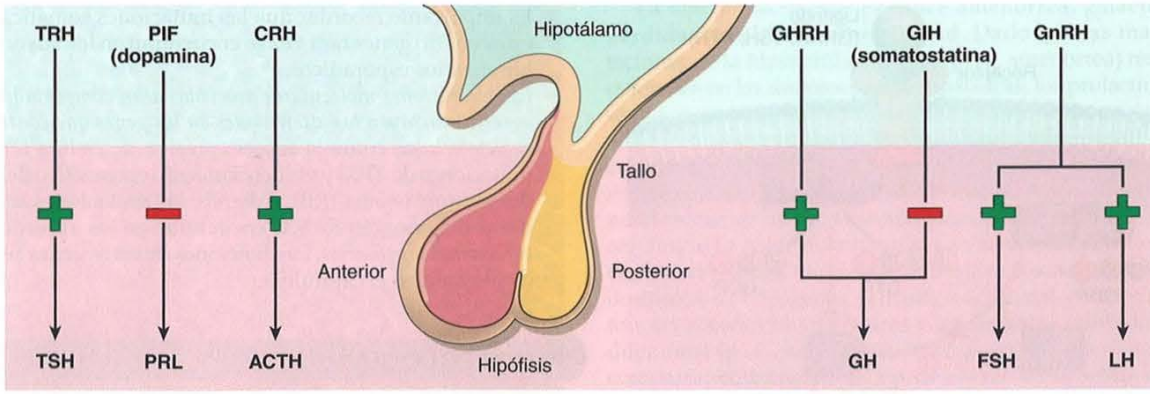


Figura 20.2 Eje hipotalámico-hipofisario. El hipotálamo regula la secreción de las hormonas de la adenohipófisis (hipófisis anterior) mediante la liberación de factores estimuladores (hormona liberadora de corticotropina [CRH]; hormona liberadora de hormona del crecimiento [GHRH]; hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]; hormona liberadora de tirotropina [TRH]) o inhibidores (hormona inhibidora de la hormona del crecimiento [GIH o somatostatina]; factor inhibidor de prolactina [PIF o dopamina]). Estos factores a su vez modulan la liberación de seis hormonas de la adenohipófisis: hormona adrenocorticótropa (ACTH o corticotropina); hormona estimulante de los folículos (FSH); hormona del crecimiento (GH o somatotropina); hormona luteinizante (LH); prolactina (PRL), y hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina).

- Los adenomas hipofisarios pueden ser *funcionantes* (productores de hormonas) o *no funcionantes* (no productores de hormonas) o *silentes* (es decir, demostración de la producción de hormonas solo en tejidos, sin manifestaciones clínicas del exceso de hormonas). Normalmente, los adenomas hipofisarios tanto funcionantes como no funcionantes están compuestos por un solo tipo de células y producen como mucho una única hormona predominante, aunque existen excepciones. Algunos de los adenomas hipofisarios secretan dos hormonas diferentes (la combinación de hormona del crecimiento y prolactina es la más frecuente). En raras ocasiones, los adenomas hipofisarios son plurihormonales.
- Los adenomas hipofisarios se denominan *microadenomas* si miden menos de 1 cm de diámetro y *macroadenomas* si tienen un diámetro mayor de 1 cm.
- Los pacientes con adenomas no funcionantes solicitan atención médica en una etapa más avanzada y, por tanto, es más probable que se trate de macroadenomas. Dado su gran tamaño, los adenomas no funcionantes pueden comprimir y destruir el parénquima adenohipofisario adyacente, con el consiguiente hipopituitarismo.

Patogenia

Se han identificado varias alteraciones genéticas asociadas a los adenomas hipofisarios:

- **Las mutaciones de la proteína G son unas de las alteraciones genómicas más frecuentes en los adenomas hipofisarios.** Las proteínas G juegan un papel fundamental en la transducción de la señal, con transmisión de señales desde los receptores de la superficie celular, como el receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), a los efectores intracelulares (p. ej., adenilato ciclasa), que genera a su vez segundos mensajeros (p. ej., AMPc). Las proteínas G son heterodímeros, constituidos por una subunidad α específica que se liga a los nucleótidos guanina e interactúan con los receptores de la superficie celular y los efectores intracelulares (fig. 20.3); las subunidades β y γ se

Tabla 20.1 Clasificación de los adenomas hipofisarios

Tipo de célula hipofisaria	Hormona	Subtipos de adenoma	Síndrome asociado*
Lactótropa	Prolactina	Adenoma lactótropo Adenoma lactótropo silente	Galactorrea y amenorrea (en las mujeres) Disfunción sexual, esterilidad
Somatótropa	GH	Adenoma somatótropo densamente granular Adenoma somatótropo escasamente granular Adenoma somatótropo silente	Gigantismo (niños) Acromegalia (adultos)
Mamosomatótropa	Prolactina, GH	Adenomas mamótropos	Características combinadas de exceso de GH y prolactina
Corticótropa	ACTH y otros péptidos derivados de POMC	Adenoma corticótropo densamente granular Adenoma corticótropo escasamente granular Adenoma corticótropo silente	Síndrome de Cushing Síndrome de Nelson
Tirótropa	TSH	Adenomas tirótropos Adenomas tirótropos silentes	Hipertiroidismo
Gonadótropa	FSH, LH	Adenomas gonadótropos Adenomas gonadótropos silentes (adenomas oncocíticos, «células nulas»)	Hipogonadismo, efectos de masa e hipopituitarismo

*Obsérvese que los adenomas silentes (no funcionantes) de cada grupo expresan la hormona correspondiente en las células neoplásicas, cuando se analizan con tinciones inmunohistoquímicas especiales en los tejidos. Sin embargo, estos adenomas no producen el síndrome clínico asociado y típicamente debutan con *efectos de masa* asociados a *hipopituitarismo* por la destrucción del parénquima hipofisario normal. Estos rasgos son especialmente frecuentes en los adenomas gonadótropos.
ACTH, hormona adrenocorticótropa; *FSH*, hormona estimulante del folículo; *GH*, hormona del crecimiento; *LH*, hormona luteinizante; *POMC*, proopiomelanocortina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.
Adaptado parcialmente de Asa SL, Essat S: The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol* 4:97, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

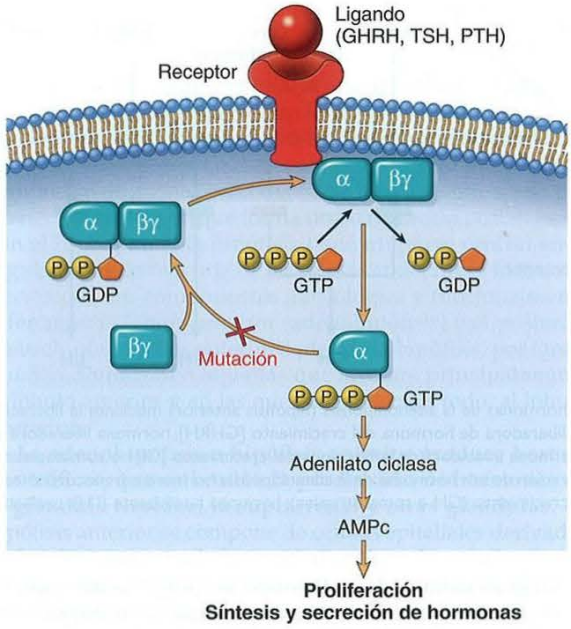


Figura 20.3 Transmisión de señales a través de la proteína G en las neoplasias endocrinas. Se observan mutaciones con hiperactividad de la proteína G en diversas neoplasias endocrinas, incluidas los adenomas hipofisarios, tiroideos y paratiroideos. Las proteínas G juegan un papel fundamental en la transducción de señales, con transmisión de señales desde los receptores de la superficie celular (receptor para GHRH, TSH o PTH) a los efectores intracelulares (p. ej., adenilato ciclasa), que generan luego segundos mensajeros (monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]). *GDP*, difosfato de guanosina; *GTP*, trifosfato de guanosina; *P*, fosfato inorgánico.

ligan de forma no covalente a la subunidad α. Gs es una proteína G estimuladora que tiene un papel clave en la transducción de las señales en varios órganos endocrinos, incluida la hipófisis. La subunidad α de Gs (Gsα) se codifica por el gen *GNAS*. En situación basal, Gs se encuentra en estado inactivo en el que el difosfato de guanosina (GDP) está ligado al lugar de unión de los nucleótidos de guanina de Gsα. Cuando interactúa con el receptor de superficie celular unido al ligando, el GDP se disocia y el trifosfato de guanosina (GTP) se une a Gsα y de este modo activa la proteína G. La activación de Gsα determina la aparición de AMPc, que es un potente estímulo mitógeno en varias células endocrinas (p. ej., somatótropas y corticótropas hipofisarias, células foliculares tiroideas, células paratiroideas), que fomenta la proliferación celular y la síntesis y secreción hormonal. Normalmente, la activación de Gsα es transitoria porque la actividad GTPasa intrínseca de la subunidad α hidroliza el GTP a GDP. *Aproximadamente un 40% de los adenomas de células somatótropas albergan mutaciones de GNAS que anulan la actividad GTPasa de Gsα, causando una activación constitutiva de Gsα, con formación persistente de AMPc y proliferación celular incontrolada.* También se han descrito mutaciones de *GNAS* en una minoría de los adenomas corticótropos, pero no en los lactótropos, tirótropos y gonadótropos, que se originan a partir de células cuyas hormonas liberadoras hipotalámicas no transmiten señales por las vías dependientes de AMPc.

- *Aproximadamente un 5% de los adenomas hipofisarios son consecuencia de una predisposición hereditaria.* Se han identificado cuatro genes como causa de los adenomas hipofisarios familiares hasta el momento: *MEN1, CDKN1B, PRKAR1A* y *AIP*. Estos genes regulan la transcripción y el ciclo celular. Es importante recordar que las mutaciones somáticas de estos cuatro genes rara vez se encuentran en los adenomas hipofisarios esporádicos.
- *Las alteraciones moleculares asociadas a un comportamiento agresivo incluyen las alteraciones en los genes que controlan el ciclo celular,* como la sobreexpresión de ciclina D1, las mutaciones de *TP53* y el silenciamiento epigenético del gen del retinoblastoma *(RB)*. Además, las mutaciones activadoras del oncogén *RAS* se encuentran en los infrecuentes *carcinomas hipofisarios*. Las funciones de estos genes se han comentado en el capítulo 6.

MORFOLOGÍA

El adenoma hipofisario normal es una lesión blanda bien delimitada. Los tumores pequeños pueden quedar limitados a la silla turca mientras que las lesiones más grandes pueden comprimir el quiasma óptico y las estructuras adyacentes (fig. 20.4), erosionan la silla turca y la apófisis clinoides anterior, y se extienden localmente hacia los senos cavernoso y esfenoide. Hasta en el 30% de los casos los adenomas son no encapsulados e infiltran el hueso adyacente, la duramadre y (con menor frecuencia) el cerebro. En los adenomas más grandes, es frecuente encontrar focos de hemorragia y/o necrosis.

Los adenomas hipofisarios se componen de un grupo de células poligonales relativamente uniformes dispuestas en sábanas, cordones o papilas. El tejido conjuntivo de soporte (reticulina) es escaso. El núcleo de las células neoplásicas puede ser uniforme o pleomorfo. **Este monomorfismo celular y la ausencia de una trama importante de reticulina distinguen los tumores hipofisarios de otras lesiones parenquimatosas no neoplásicas de la hipófisis anterior** (fig. 20.5). La actividad mitótica generalmente es escasa. El citoplasma de las células constitutivas puede ser acidófilo, basófilo o cromófobo, en función del tipo y de la cantidad de producto secretor dentro de las células, pero es bastante uniforme en toda la neoplasia. El estado funcionante del adenoma no puede predecirse en función de

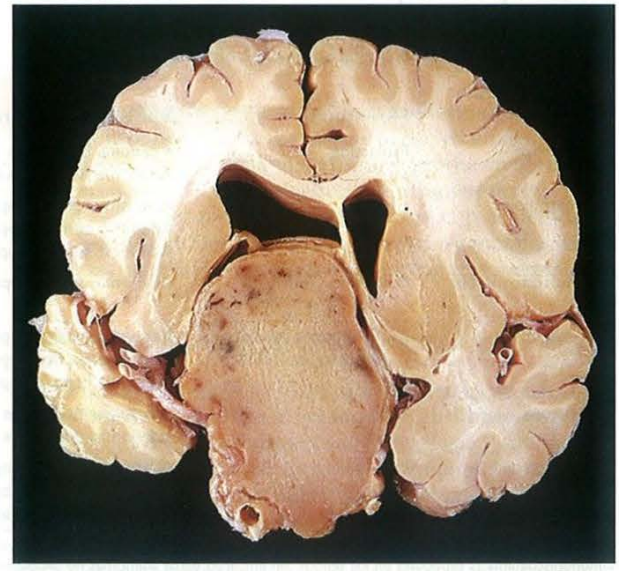


Figura 20.4 Adenoma hipofisario. Este adenoma masivo no funcionante ha crecido más allá de los límites de la silla turca y ha distorsionado el cerebro suprayacente. Los adenomas no funcionantes suelen ser de mayor tamaño en el momento del diagnóstico que los que secretan una hormona.

booksmedicos.org

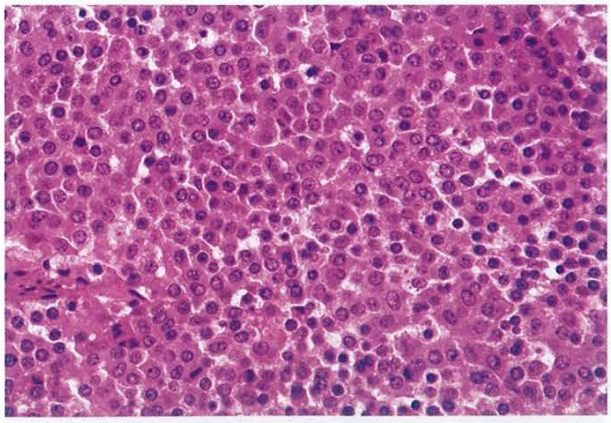


Figura 20.5 Adenoma hipofisario. El monomorfismo de estas células contrasta de forma importante con la mezcla de células observadas en la hipófisis anterior normal de la figura 20.1. Obsérvese también la ausencia de trama de reticulina.

su aspecto histológico. Los adenomas con mutaciones de *TP53* a menudo muestran una actividad mitótica enérgica y tasas de proliferación más altas, y se denominan **adenomas atípicos** debido a su posible conducta agresiva.

RESUMEN

ADENOMAS HIPOFISARIOS: CARACTERÍSTICAS GENERALES

- La causa más frecuente de hiperpituitarismo es el adenoma hipofisario del lóbulo anterior.
- Los adenomas hipofisarios pueden ser macroadenomas (diámetro > 1 cm) o microadenomas (diámetro < 1 cm) y clínicamente pueden ser funcionantes o silentes.
- Los macroadenomas pueden provocar efectos de masa, incluidos trastornos visuales.
- Los adenomas funcionantes se asocian a varios signos y síntomas endocrinos.
- La mutación del gen *GNAS*, que produce una activación constitutiva de la proteína G estimuladora, es una de las alteraciones genéticas más frecuentes.
- Las dos características morfológicas distintivas de la mayoría de los adenomas son su monomorfismo celular y la ausencia de trama de reticulina.

Adenomas funcionantes e hiperpituitarismo

Los adenomas originados de las distintas células hipofisarias producen hormonas características de cada tipo celular y provocan síndromes clínicos que reflejan la actividad de las mismas.

Adenomas lactótropos

Los adenomas lactótropos secretores de prolactina son el tipo más frecuente de adenoma hipofisario hiperfuncionante, ya que ocasionan aproximadamente un 30% de todos los casos clínicos reconocidos. El tamaño oscila desde microadenomas a tumores grandes expansivos, con un notable efecto de masa. Se puede demostrar prolactina en el citoplasma de las células neoplásicas con técnicas inmunohistoquímicas. La secreción de prolactina por los adenomas lactótropos es muy eficiente, de forma que incluso un microadenoma puede secretar una cantidad suficiente de hormona para provocar síntomas sistémicos.

La *hiperprolactinemia* produce amenorrea, galactorrea, pérdida de la libido e infertilidad. Dado que las manifestaciones de la hiperprolactinemia (p. ej., amenorrea) resultan evidentes en las mujeres premenopáusicas, los prolactinomas se diagnostican en estadios más tempranos en las mujeres en edad fértil que en otros pacientes con esta enfermedad. Por el contrario, los efectos de la hiperprolactinemia resultan sutiles en los hombres y las mujeres más ancianas, en los que el tumor puede alcanzar un gran tamaño antes de que produzcan interés clínica. La hiperprolactinemia también es una característica de otras entidades, incluidos el embarazo, los tratamientos con dosis altas de estrógenos, la insuficiencia renal, el hipotiroidismo, las lesiones hipotalámicas y los fármacos inhibidores de dopamina (p. ej., reserpina). Además, cualquier masa en el compartimento supraselar puede alterar la influencia inhibitoria normal del hipotálamo sobre la secreción de prolactina y provocar hiperprolactinemia –un mecanismo conocido como *efecto de tallo*–. Por tanto, las elevaciones *leves* de las concentraciones de prolactina sérica (< 200 µg/l) en un individuo con un adenoma hipofisario no necesariamente son indicativas de una neoplasia productora de prolactina.

Adenomas somatótropos

Los adenomas somatótropos secretores de hormona del crecimiento son el segundo tipo más frecuente de adenoma hipofisario funcionante y producen gigantismo en los niños o acromegalia en los adultos. Dado que las manifestaciones clínicas del exceso de hormona del crecimiento pueden ser sutiles, los adenomas de células somatótropas pueden ser bastante grandes cuando dan lugar a manifestaciones clínicas. Microscópicamente, los adenomas productores de hormona del crecimiento se componen de células densas o escasamente granuladas y las tinciones inmunohistoquímicas evidencian la presencia de hormona del crecimiento en el interior del citoplasma de las células neoplásicas. Asimismo, en ellas se reconocen, con frecuencia, pequeñas cantidades de prolactina inmunorreactiva.

El exceso persistente de hormona del crecimiento estimula la secreción hepática del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF1), que actúa en conjunto con la hormona del crecimiento induciendo el sobrecrecimiento de los huesos y el músculo. Si un adenoma secretor de hormona del crecimiento se desarrolla antes del cierre de las epífisis, como en el caso de niños prepúberes, concentraciones excesivas de hormona del crecimiento e IGF1 provocan *gigantismo*. Este se caracteriza por un incremento generalizado del tamaño corporal, con extremidades superiores e inferiores desproporcionadamente largas. Si las elevadas concentraciones de hormona del crecimiento e IGF1 persisten, o si se mantienen altas después del cierre de las epífisis, los individuos desarrollan *acromegalia*, en la cual el crecimiento se produce sobre todo en tejidos blandos, en la piel y en las vísceras, así como en los huesos de la cara, de las manos y de los pies. El crecimiento de la mandíbula provoca su protrusión *(prognatismo)*, ensanchamiento de la parte inferior de la cara y separación de los dientes. Las manos y los pies están aumentados de tamaño y los dedos son anchos y recuerdan a salchichas. En la mayor parte de los casos de gigantismo, existe evidencia de acromegalia. Estos cambios pueden desarrollarse lentamente a lo largo de décadas antes de reconocerlos, de forma que el adenoma puede alcanzar un tamaño notable antes de ser identificado.

El exceso persistente de hormona del crecimiento se asocia también a alteraciones metabólicas, entre las cuales la más importante es la diabetes mellitus. Esta se produce por una resistencia periférica a la insulina inducida por la hormona del crecimiento, que «atenúa» la respuesta corporal ante el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aumento de la glucemia (v. «Diabetes mellitus», más adelante). Una de las pruebas más sensibles para el diagnóstico de la acromegalia es la falta de supresión de la producción de hormona del crecimiento ante una sobrecarga oral de glucosa. Otras manifestaciones del exceso de hormona del crecimiento son la disfunción gonadal, la debilidad muscular generalizada, la hipertensión, la artritis, la insuficiencia cardíaca congestiva y el aumento del riesgo de cánceres digestivos.

Adenoma corticótropo

El exceso de producción de ACTH por un adenoma corticótropo funcionante produce una hipersecreción suprarrenal de cortisol con aparición de un hipercortisolismo (llamado también *síndrome de Cushing*). El síndrome de Cushing (comentado más adelante con las enfermedades de la glándula suprarrenal) puede deberse también a otros trastornos. Cuando el hipercortisolismo se debe a una producción hipofisaria excesiva de ACTH, se llama *enfermedad de Cushing* en honor al neurocirujano Harvey Cushing, que describió este cuadro por primera vez.

La mayoría de los adenomas corticótropos son pequeños (microadenomas) en el momento del diagnóstico. Estos adenomas se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS) como resultado de la acumulación de proteína ACTH glucosilada. La ACTH también puede ser específicamente identificada por métodos inmunohistoquímicos. Pueden desarrollarse adenomas corticótropos grandes y clínicamente agresivos tras una extirpación quirúrgica de las glándulas suprarrenales para el tratamiento del síndrome de Cushing. En la mayoría de los casos, esta enfermedad, conocida como *síndrome de Nelson*, se produce por la pérdida del efecto inhibidor de los corticoides suprarrenales sobre un microadenoma corticótropo preexistente. Dado que las glándulas suprarrenales están ausentes en los individuos con síndrome de Nelson, no se desarrolla hipercortisolismo. Por el contrario, los pacientes presentan los efectos de masa de un tumor hipofisario. Los pacientes con síndrome de Cushing suelen tener hiperpigmentación cutánea por el aumento de producción de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), que deriva del mismo precursor que la ACTH de forma que su síntesis acompaña con frecuencia a la de ACTH.

Otras neoplasias de la adenohipófisis

Otros adenomas hipofisarios se asocian a trastornos hormonales que no se consideran parte de un hiperpituitarismo o no son funcionantes ni tampoco producen este tipo de trastorno hormonal.

- Los *adenomas gonadótropos* se llaman así porque producen hormonas (*hormona luteinizante [LH]* y *hormona estimulante de los folículos [FSH]*) que actúan sobre los órganos reproductores (gónadas). Estos adenomas pueden ser difíciles de identificar, dado que secretan hormonas de forma ineficiente y variable, y los productos secretados generalmente no producen un síndrome clínico reconocible. Los adenomas gonadótropos se encuentran con mayor frecuencia cuando los tumores alcanzan un tamaño lo bastante considerable como para producir signos y síntomas en relación con los efectos de masa locales, como alteraciones de la visión, cefaleas, diplopía o apoplejía hipofisaria. Las células neoplásicas suelen mostrar inmunorreactividad para la subunidad α de la gonadotropina y las subunidades específicas β-FSH y β-LH; habitualmente la hormona predominante secretada es la FSH.
- Los *adenomas tirótropos (productores de hormona estimulante de la tiroides [TSH])* representan el 1% de los adenomas hipofisarios y rara vez provocan hipertiroidismo.
- Los *adenomas hipofisarios no funcionantes* son un grupo heterogéneo, que representa un 25-30% de todos los tumores hipofisarios. No resulta sorprendente que la presenten típica se caracterice por los efectos de masa. Estas lesiones también comprimen la adenohipófisis residual y provocan hipopituitarismo, que puede aparecer de forma lenta por el aumento de tamaño gradual del adenoma o de forma abrupta por una hemorragia intratumoral aguda (apoplejía hipofisaria).
- *Los carcinomas hipofisarios son extremadamente infrecuentes.* Además de la extensión local más allá de la silla turca, estos tumores casi siempre presentan metástasis a distancia.

RESUMEN

ADENOMAS ASOCIADOS A HIPERPITUITARISMO

- *Prolactinomas:* amenorrea, galactorrea, pérdida de la libido y esterilidad.
- *Adenomas de hormona del crecimiento (células somatótropas):* gigantismo (niños), acromegalia (adultos), tolerancia alterada a la glucosa y diabetes mellitus.
- *Adenomas de células corticótropas:* síndrome de Cushing, hiperpigmentación.
- Todos los adenomas hipofisarios, sobre todo los no funcionantes, pueden asociarse a síntomas derivados de los efectos de masa y del hipopituitarismo.

HIPOPITUITARISMO

El hipopituitarismo clínicamente significativo puede producirse por una pérdida o ausencia del 75% o más del parénquima hipofisario anterior. Puede ser ***congénito*** (extremadamente raro) o el resultado de una amplia variedad de anomalías intrínsecas ***adquiridas*** de la hipófisis. Menos frecuentemente, trastornos que interfieren en la liberación normal de factores liberadores de hormonas hipofisarias procedentes del hipotálamo, como los tumores hipotalámicos, producen hipofunción de la hipófisis anterior. ***El hipopituitarismo acompañado por una evidencia de disfunción de la hipófisis posterior en forma de diabetes insípida*** (v. más adelante) ***es casi siempre de origen hipotalámico.*** La mayoría de los casos de hipofunción hipofisaria anterior son producidos por las siguientes causas:

- *Tumores y otras lesiones de tipo masa* (sobre todo adenomas hipofisarios no funcionantes).
- *Necrosis isquémica de la adenohipófisis*, denominada *síndrome de Sheehan* o necrosis posparto de la adenohipófisis, que representa la forma más frecuente de necrosis importante a nivel clínico de la adenohipófisis. Durante la gestación, la adenohipófisis aumenta de tamaño, principalmente por el aumento del tamaño y el número de las células secretoras de prolactina. Esta hiperplasia no se asocia a un aumento del riego por parte del sistema venoso portal hipofisario de baja presión, lo que hace que la glándula aumentada de tamaño sea susceptible de sufrir lesiones isquémicas, sobre todo en las mujeres que sufren hipotensión en el período periparto. Por el contrario, el riego de la neurohipófisis procede directamente de las ramas arteriales y tiene mucha menos sensibilidad a la isquemia. La necrosis hipofisaria puede aparecer también en el contexto de una coagulación intravascular diseminada, una drepanocitosis, una hipertensión intracraneal, una lesión traumática o un shock de cualquier origen.
- Las *causas yatrógenas* incluyen la ablación de la hipófisis por cirugía o radioterapia.

booksmedicos.org

- Otras causas menos frecuentes de hipofunción de la hipófisis anterior son lesiones inflamatorias como la sarcoidosis o la tuberculosis, traumatismos y los tumores metastásicos que afectan a la hipófisis.

Las manifestaciones clínicas de la hipofunción hipofisaria anterior dependen de la hormona específica que falta. Los niños pueden desarrollar un retraso de crecimiento *(enanismo hipofisario)* como resultado de una deficiencia de la hormona del crecimiento. Las deficiencias de gonadotropina o de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) producen amenorrea y esterilidad en las mujeres, y disminución de la libido, impotencia y pérdida del vello púbico y axilar en los hombres. Las deficiencias de TSH y ACTH provocan hipotiroidismo e hiposuprarrenalismo, respectivamente (descritos más adelante). La deficiencia de prolactina produce un fracaso en la lactancia posparto. La hipófisis anterior también es una fuente de MSH, que es sintetizada a partir del mismo precursor molecular que produce la ACTH; por tanto, una de las manifestaciones del hipopituitarismo es la palidez de la piel debida a la pérdida de los efectos estimuladores de la MSH sobre los melanocitos.

SÍNDROMES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

La hipófisis posterior, o neurohipófisis, está compuesta por células gliales modificadas (denominadas *pituicitos*) y axones que se extienden desde los cuerpos de las células nerviosas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las neuronas hipotalámicas producen dos péptidos: hormona antidiurética (ADH) y oxitocina. Son almacenados en los axones en la neurohipófisis y liberados a la circulación en respuesta a un estímulo adecuado. La ADH es un nonapéptido sintetizado predominantemente en el núcleo supraóptico. En respuesta a diversos estímulos, incluidos el incremento plasmático de la presión osmótica, la distensión de la aurícula izquierda, el ejercicio y ciertos estados emocionales, se libera ADH desde las terminaciones axónicas de la neurohipófisis hacia la circulación general. La hormona actúa sobre los túbulos colectores del riñón para facilitar la reabsorción de agua libre. La oxitocina estimula la contracción del músculo liso del útero gestante y los músculos que rodean los conductos galactóforos de las glándulas mamarias. La síntesis y la liberación anómalas de oxitocina no se han asociado a anomalías clínicas significativas.

Los síndromes clínicamente relevantes de la hipófisis posterior afectan a la hipo- o hiperproducción de ADH.

- **La deficiencia de ADH produce *diabetes insípida*, una enfermedad caracterizada por una diuresis excesiva (poliuria) provocada por la incapacidad del riñón de reabsorber adecuadamente agua de la orina.** La diabetes insípida puede ser debida a diversas causas, incluidos traumatismos craneales, neoplasias, enfermedades inflamatorias del hipotálamo y de la hipófisis, y técnicas quirúrgicas que afectan al hipotálamo o a la hipófisis. La enfermedad a veces aparece espontáneamente *(idiopática)*. La diabetes insípida secundaria a la deficiencia de ADH se denomina *central* para diferenciarla de la diabetes insípida *nefrógena*, producida como resultado de una falta de respuesta tubular renal a la ADH circulante. Las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades son similares y entre ellas se encuentra la excreción de amplios volúmenes de orina diluida con una densidad inadecuadamente baja. Como resultado de la excesiva pérdida renal de agua libre, las concentraciones de sodio sérico y la osmolalidad aumentan, con lo que aparecen sed y polidipsia. Los pacientes que pueden beber agua generalmente compensan las pérdidas urinarias, pero los que son dependientes, se encuentran realizando reposo absoluto en cama o están limitados, de alguna forma, en su capacidad de obtener agua pueden desarrollar una deshidratación con riesgo vital.
- **El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) se asocia típicamente a un exceso de ADH, que causa una reabsorción de cantidades excesivas de agua libre, con la consiguiente hiponatremia.** Las causas del SIADH son la secreción de ADH ectópica por neoplasias malignas (sobre todo carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas de pulmón), enfermedades no neoplásicas del pulmón, y trastornos locales del hipotálamo y/o de la neurohipófisis. Las manifestaciones clínicas del SIADH son secundarias a la hiponatremia, al edema cerebral y a las disfunciones neurológicas consecuentes. Aunque el agua corporal total está incrementada, el volumen sanguíneo sigue siendo normal y no se desarrolla edema periférico.

Glándula tiroidea

La glándula tiroidea está compuesta por dos lóbulos laterales voluminosos conectados por un istmo relativamente fino, y generalmente se localiza por debajo y en la parte anterior de la laringe. La glándula tiroidea se desarrolla embriológicamente a partir de una evaginación del epitelio faríngeo en desarrollo que desciende desde el agujero ciego en la base de la lengua a su posición normal en la parte anterior del cuello. El patrón de descenso explica la presencia ocasional de tejido tiroideo ectópico, localizado con más frecuencia en la base de la lengua (tiroides lingual) o en otras zonas excesivamente altas en el cuello.

La glándula tiroidea se divide en lóbulos, cada uno de ellos compuesto por 20-40 folículos. Estos están tapizados por un epitelio de cúbico a cilíndrico bajo, que está lleno de tiroglobulina, la proteína precursora yodada de la hormona tiroidea activa. En respuesta a los factores trópicos procedentes del hipotálamo, la TSH (también denominada *tirotropina*) es liberada a la circulación por las células tirótropas de la hipófisis anterior. La unión de la TSH a su receptor en las células epiteliales foliculares tiroideas produce una activación y un cambio conformacional del receptor, lo que permite una asociación con la proteína G estimuladora (fig. 20.6). Como se muestra en la figura 20.3, la activación de la proteína G estimuladora provoca un incremento de la concentración de AMPc intracelular, que estimula la síntesis de hormona tiroidea y la libera. Las células epiteliales foliculares de la glándula tiroidea convierten la tiroglobulina en *tiroxina* (T_4) y, en menores cantidades, *triyodotironina* (T_3). La T_4 y la T_3 son liberadas a la circulación sistémica, donde la mayoría de estos péptidos se unen a proteínas plasmáticas circulantes, como la globulina fijadora de T_4, para ser transportadas a los tejidos periféricos. Las proteínas de unión mantienen las concentraciones séricas de T_3 y T_4 no unidas (libres) dentro de los límites que aseguren que estas hormonas estén fácilmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

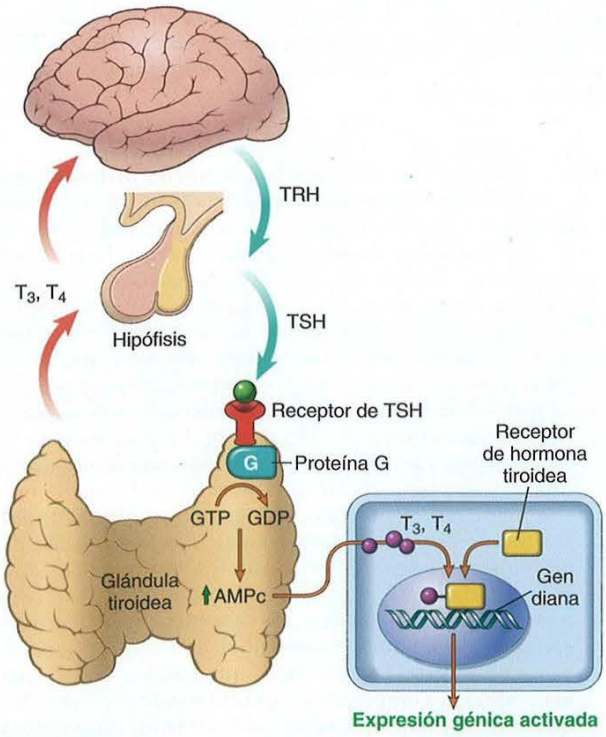


Figura 20.6 Homeostasis del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. La secreción de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) está controlada por factores tróficos secretados tanto por el hipotálamo como por la hipófisis anterior. Las concentraciones bajas de T_3 y T_4 estimulan la liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH) desde el hipotálamo y de hormona estimulante de la tiroides (TSH) desde la hipófisis anterior, lo que provoca un incremento de la concentración de T_3 y T_4. A su vez, las concentraciones altas de T_3 y T_4 suprimen la secreción de ambas, TRH y TSH. Esta relación se denomina *retroalimentación negativa*. La TSH se une a su receptor en el epitelio folicular tiroideo, lo que determina la activación de las proteínas G, la liberación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), y la síntesis y liberación de hormonas tiroideas mediadas por AMPc (T_3 y T_4). En la periferia, la T_3 y la T_4 interactúan con el receptor de hormonas tiroideas (TR) y forman un complejo que se desplaza al núcleo y se une a los denominados «elementos de respuesta tiroidea» (TRE) sobre los genes diana que inician la transcripción.

disponibles para los tejidos. En la periferia, la mayor parte de la T_4 libre se desprende del yodo y se convierte en T_3; esta última se une a los receptores nucleares de hormona tiroidea de las células diana con una afinidad 10 veces superior a la T_4 y una actividad proporcionalmente mayor. La unión de la hormona tiroidea a su receptor nuclear (TR) genera un complejo hormona-receptor que regula la transcripción de un grupo de genes celulares. Esto determina diversos efectos celulares, incluido un aumento del catabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos y de la síntesis de proteínas en múltiples tipos celulares. El resultado neto de estos procesos es un incremento del metabolismo basal.

Es importante identificar las enfermedades de la glándula tiroidea, dado que la mayoría de ellas tienen tratamiento médico o quirúrgico. Entre dichas entidades se encuentran afecciones asociadas a un exceso de liberación de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), una deficiencia de hormonas tiroideas (hipotiroidismo) y las lesiones tumorales de la glándula tiroidea. Se describen, en primer lugar, las consecuencias clínicas de la alteración de la función tiroidea y, después, los trastornos generados por estos problemas.

HIPERTIROIDISMO

La tirotoxicosis es un estado hipermetabólico que se debe a las concentraciones circulantes elevadas de T_3 y T_4 libres. Como en la mayoría de los casos se debe a la hiperfunción de la glándula tiroidea, a menudo la tirotoxicosis se denomina *hipertiroidismo*, aunque en determinadas situaciones el exceso del aporte está relacionado con la liberación excesiva de hormona tiroidea preformada (p. ej., en la tiroiditis) o se debe a una fuente extratiroidea y no a la glándula hiperfuncional (tabla 20.2). *Por tanto, en términos estrictos, el hipertiroidismo es solo una de las categorías de tirotoxicosis (aunque la más frecuente).* A pesar de esta clara distinción, en el comentario siguiente se sigue la práctica habitual de utilizar los términos *tirotoxicosis* e *hipertiroidismo* indistintamente.

Las tres causas más frecuentes de tirotoxicosis se asocian a una hiperfunción de la glándula:

- Hiperplasia difusa de la glándula tiroidea asociada a la enfermedad de Graves, un tipo de enfermedad tiroidea autoinmunitaria (representa un 85% de los casos).
- Bocio multinodular hiperfuncionante («tóxico»).
- Adenoma hiperfuncionante («tóxico») tiroideo.

Las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis son variadas y pueden explicarse principalmente por el *estado hipermetabólico* causado por la hormona tiroidea y la *hiperactividad del sistema nervioso simpático:*

- *Síntomas constitucionales:* la piel de los pacientes tirotóxicos suele ser blanda, caliente y enrojecida por el aumento del flujo sanguíneo y la vasodilatación periférica para aumentar la pérdida de calor; la intolerancia al calor y la sudoración excesiva son frecuentes. El aumento de la actividad simpática y el hipermetabolismo causan una pérdida de peso a pesar del aumento del apetito.
- *Digestivos:* la estimulación del intestino acelera el tiempo de tránsito (hipermotilidad), lo que puede traducirse en una mala absorción de la grasa y esteatorrea.
- *Cardíacos:* las palpitaciones y la taquicardia son frecuentes por aumento de la contractilidad cardíaca y de las necesidades de oxígeno periféricas. Los ancianos con una cardiopatía de base pueden desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 20.2 Causas de tirotoxicosis

Asociadas a hipertiroidismo
Primarias
Hiperplasia tóxica difusa (enfermedad de Graves)
Bocio multinodular hiperfuncionante («tóxico»)
Adenoma hiperfuncionante («tóxico»)
Hipertiroidismo inducido por yodo
Secundarias
Adenoma hipofisario secretor de TSH (infrecuente)*
No asociadas a hipertiroidismo
Tiroiditis granulomatosa (de De Quervain) *(dolorosa)*
Tiroiditis linfocítica subaguda *(no dolorosa)*
Estruma ovárico (teratoma ovárico con tejido tiroideo)
Tirotoxicosis facticia (ingesta de tiroxina exógena)

*Asociada a un incremento de TSH; el resto de las causas de tirotoxicosis se asocian a un descenso de las concentraciones de TSH.
TSH, hormona estimulante de la tiroides.

booksmedicos.org

Figura 20.7 Paciente con hipertiroidismo. Una de las características de esta enfermedad es la mirada fija con ojos muy abiertos, debida a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. En la enfermedad de Graves, una de las causas más importantes de hipertiroidismo, la acumulación de tejido conjuntivo laxo por detrás de los globos oculares contribuye también a la protrusión de los ojos.

- *Neuromusculares:* los pacientes suelen tener nerviosismo, temblor e irritabilidad por la hiperactividad simpática. Casi un 50% desarrollan debilidad muscular proximal *(miopatía tiroidea).*
- *Cambios oculares,* que suelen llamar mucho la atención y orientan al diagnóstico de hipertiroidismo. El paciente tiene una mirada amplia y fija con retraso de los párpados en relación con la hiperestimulación simpática del músculo tarsal superior *(músculo de Müller),* que colabora con el músculo elevador del párpado superior en la elevación del párpado superior (fig. 20.7). Sin embargo, la *oftalmopatía tiroidea* florida con proptosis es un rasgo exclusivo de la enfermedad de Graves (se comenta más adelante).
- La *tormenta tiroidea* alude a un hipertiroidismo grave de aparición abrupta. Se produce principalmente en pacientes con enfermedad de Graves y posiblemente es consecuencia de una elevación aguda de las concentraciones de catecolaminas, como ocurre en las infecciones, la cirugía, la interrupción de los fármacos antitiroideos o cualquier otro tipo de estrés. La tormenta tiroidea es una emergencia médica, dado que un número importante de pacientes no tratados fallece por arritmias cardíacas.
- El *hipertiroidismo apático* es una tirotoxicosis de los ancianos, en los que las características típicas del exceso de hormonas tiroideas se atenúan. La enfermedad tiroidea de base suele detectarse a partir de los datos analíticos en un estudio realizado por una pérdida de peso inesperada o deterioro de la enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico de hipertiroidismo se basa en las características clínicas y en los datos de laboratorio. *La medición de la concentración sérica de TSH es la prueba de detección más útil para el hipertiroidismo,* dado que la concentración de esta hormona está disminuida incluso en estadios precoces, cuando la enfermedad puede todavía ser subclínica. En los casos infrecuentes de hipertiroidismo asociado a la hipófisis o al hipotálamo (secundario), la concentración de TSH puede ser normal o estar elevada. Un valor de TSH bajo suele asociarse a concentraciones altas de T_4 libre. En algunos pacientes, el hipertiroidismo se produce, predominantemente, por un incremento de las concentraciones circulantes de T_3 (toxicosis T_3). En estos casos, la concentración de T_4 libre puede estar disminuida y las medidas directas de T_3 sérica pueden ser útiles. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de tirotoxicosis por una combinación de mediciones de TSH y de hormonas tiroideas libres, la medición de la captación de yodo radiactivo por parte de la glándula tiroidea puede ser útil para determinar la etiología. Por ejemplo, puede haber un incremento de la captación de forma difusa en la enfermedad de Graves, incremento de la captación en un nódulo solitario en el adenoma tóxico o una reducción en la captación en la tiroiditis.

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo se debe a una alteración estructural o funcional que interfiere en la producción de hormonas tiroideas. Este trastorno puede clasificarse en primario y secundario, según se deba a una alteración tiroidea intrínseca o una enfermedad hipotalámica o hipofisaria (tabla 20.3). El hipotiroidismo primario puede ser secundario a causas *congénitas, autoinmunitarias* o *yatrógenas.*

- Los *defectos genéticos* que alteran el desarrollo de glándula tiroidea (disgenesia tiroidea) o la síntesis de hormonas tiroideas (bocio dishormonogénico) son poco frecuentes en general, aunque representan la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito en EE. UU.
- La *deficiencia endémica de yodo en la dieta* se manifiesta típicamente como hipotiroidismo en los primeros años infantiles y se ha llamado también congénita, aunque no se asocia a defectos genéticos. Se trata de una causa frecuente de hipotiroidismo en lactantes y niños a escala mundial.
- La *enfermedad tiroidea autoinmunitaria* es una causa frecuente de hipotiroidismo en las regiones del planeta en las que se aporta yodo en la sal de consumo. La mayoría de los casos de hipotiroidismo autoinmunitario se deben a una tiroiditis de Hashimoto (se comenta más adelante).
- El *hipotiroidismo yatrógeno* puede deberse a la ablación quirúrgica o por radioterapia del parénquima tiroideo o un efecto adverso no deseado de algunos fármacos.

Entre las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo se encuentran el cretinismo y el mixedema.

- El *cretinismo* es el hipotiroidismo desarrollado tras el nacimiento o en la primera infancia. Este trastorno era bastante habitual en áreas del mundo en las que la deficiencia de

Tabla 20.3 Causas de hipotiroidismo

Primario
Postablación
Cirugía, tratamiento con yodo radiactivo o irradiación externa
Hipotiroidismo autoinmunitario
Tiroiditis de Hashimoto*
Deficiencia de yodo*
Fármacos (litio, yoduro, ácido *p*-aminosalicílico)*
Defecto congénito en la biosíntesis (bocio dishormonogénico)* (poco frecuente)
Defectos genéticos en el desarrollo de la glándula tiroidea (poco frecuentes)
Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (poco frecuente)
Secundario (central)
Insuficiencia hipofisaria (poco frecuente)
Insuficiencia hipotalámica (poco frecuente)

*Se asocia a un aumento de tamaño de la glándula tiroidea («hipotiroidismo bocioso»). La tiroiditis de Hashimoto y el hipotiroidismo postablación son responsables de la mayoría de los casos de hipotiroidismo en los países desarrollados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

yodo en la dieta era endémica, incluidas las zonas montañosas del Himalaya y de los Andes *(cretinismo endémico)*. En la actualidad, es mucho menos frecuente gracias al uso generalizado del suplemento de sal con yodo. Por el contrario, los defectos enzimáticos que interfieren en la síntesis de la hormona tiroidea constituyen una causa de *cretinismo esporádico*. El cuadro clínico del cretinismo comprende alteraciones del desarrollo del sistema óseo y del sistema nervioso central, con importante retraso mental, talla baja, rasgos faciales toscos, lengua que protruye y hernia umbilical. La gravedad del deterioro mental en el cretinismo parece depender del momento en que comienza la deficiencia intrauterina. Normalmente, las hormonas maternas son críticas para el desarrollo del cerebro fetal son la T_3 y la T_4, que cruzan la placenta. Si el déficit tiroideo materno existe antes de que la glándula tiroidea fetal se desarrolle, el retraso mental será grave. Por el contrario, la reducción en las concentraciones de las hormonas tiroideas maternas en un período más tardío del embarazo, después de que la glándula tiroidea fetal se desarrolle, permite un desarrollo cerebral normal.

- El hipotiroidismo en niños mayores y adultos produce una enfermedad conocida como *mixedema*. Los síntomas iniciales incluyen fatiga generalizada, apatía y lentitud mental, que pueden confundirse con una depresión. La reducción de la actividad simpática puede producir estreñimiento y una reducción de la sudoración. La piel aparece pálida y fría por la reducción del flujo. La disminución del gasto cardíaco contribuye a la disnea y la menor capacidad de esfuerzo, que son síntomas típicos. Las hormonas tiroideas regulan la transcripción de varios genes del sarcolema, como las ATPasas de calcio, y los productos que codifican son clave para mantener el gasto cardíaco eficaz. Además, el hipotiroidismo fomenta un perfil lipídico aterógeno, con aumento del colesterol total y del ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que puede contribuir a la elevada mortalidad cardiovascular descrita en esta enfermedad. Histológicamente, se observa una acumulación de sustancias de la matriz, como glucosaminoglucanos y ácido hialurónico, en la piel, el tejido subcutáneo y las vísceras, que determina edema sin fóvea, aspecto ensanchado y rudo de los rasgos faciales, aumento de tamaño de la lengua y voz profunda.

El diagnóstico de hipotiroidismo se basa en los datos analíticos. Como en el caso del hipertiroidismo, *la medición de las concentraciones de TSH sérica es la prueba de detección más sensible*. Las cifras de TSH sérica son elevadas en el hipotiroidismo primario debido a la pérdida de una inhibición de la retroalimentación sobre la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y a la producción de TSH por el hipotálamo y por la hipófisis, respectivamente. La concentración de TSH no está aumentada en personas con hipotiroidismo debido a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria primaria. La T_4 sérica está disminuida en individuos con hipotiroidismo de cualquier origen.

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNITARIA

La autoinmunidad es la causa de diversos trastornos tiroideos, que se denominan en conjunto *enfermedad tiroidea autoinmunitaria*. Estos trastornos incluyen la tiroiditis y los trastornos mediados por anticuerpos de la función tiroidea, aunque no siempre asociados a inflamación (como sucede en la enfermedad de Graves). En primer lugar, se abordan las distintas variantes de tiroiditis.

La tiroiditis es un conjunto de trastornos distintos caracterizados por cierto grado de inflamación tiroidea. Este comentario se centra en las tres variantes más importantes a nivel clínico y más frecuentes: 1) tiroiditis de Hashimoto; 2) tiroiditis granulomatosa (de De Quervain), y 3) tiroiditis linfocítica subaguda.

Tiroiditis linfocítica crónica (de Hashimoto)

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en zonas del mundo donde las concentraciones de yodo son suficientes. Se caracteriza por una insuficiencia gradual de la glándula tiroidea debida a una destrucción autoinmunitaria de la glándula. Este trastorno es más probable entre los 45 y los 65 años de edad, y es más frecuente en mujeres, con una proporción mujer:hombre de 10:1 a 20:1. A pesar de que es una enfermedad de mujeres adultas, puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia.

Patogenia

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria causada por una respuesta inmunitaria frente a los autoantígenos tiroideos (v. capítulo 5). La mayor parte de los pacientes presentan autoanticuerpos circulantes frente a los antígenos tiroideos. La respuesta inmunitaria determina una pérdida progresiva de las células epiteliales tiroideas asociada a infiltrados linfocíticos y fibrosis. Los acontecimientos que inician esta respuesta autoinmunitaria no se conocen por completo, pero se han descrito múltiples mecanismos inmunitarios que pueden contribuir a las lesiones de las células tiroideas (fig. 20.8), entre los que se incluyen:

- Destrucción mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ de las células epiteliales tiroideas.
- Muerte celular mediada por citocinas. La activación excesiva de los linfocitos T provoca la producción de citocinas inflamatorias, como el interferón γ en la glándula tiroidea, lo que da lugar al reclutamiento y a la activación de macrófagos, así como al daño de los folículos.
- Unión de anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea), seguida de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (v. capítulo 5).

Parece que la enfermedad tiene un componente genético significativo que se refleja en una tasa de concordancia aproximada de un 40% entre los gemelos monocigóticos y la existencia de anticuerpos antitiroideos en aproximadamente un 50% de los hermanos asintomáticos de los pacientes afectados. El aumento de la susceptibilidad a presentar tiroiditis de Hashimoto se asocia a polimorfismos en genes relacionados con la regulación de la inmunidad, entre los cuales los más importantes son el gen del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos *(CTLA4)*, que codifica un regulador negativo de las respuestas de los linfocitos T (v. capítulo 5).

MORFOLOGÍA

Generalmente, la glándula tiroidea se agranda de forma difusa y simétrica. El examen microscópico muestra una infiltración diseminada del parénquima por un **infiltrado inflamatorio mononuclear** que contiene linfocitos pequeños, células plas-

booksmedicos.org

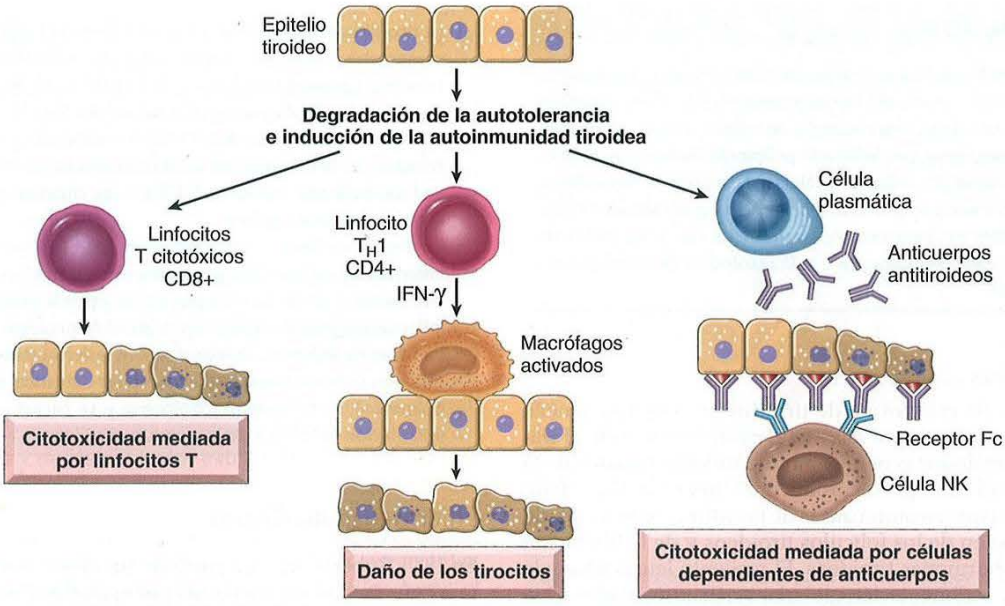


Figura 20.8 Patogenia de la tiroiditis de Hashimoto. La degradación de la tolerancia inmunitaria a los autoantígenos tiroideos da lugar a la destrucción autoinmunitaria progresiva de los tirocitos por parte de los linfocitos T citotóxicos infiltrantes, por citocinas liberadas localmente o por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

máticas y **centros germinales** bien desarrollados (fig. 20.9). Los folículos tiroideos están atróficos y, en muchas áreas, revestidos por células epiteliales, caracterizadas por la presencia de citoplasma abundante eosinófilo y granular, denominadas **células de Hürthle** u **oxífilas.** Esta es una respuesta metaplásica del epitelio folicular cúbico bajo normal frente a un daño continuo; ultraestructuralmente, las células de Hürthle presentan numerosas mitocondrias prominentes. También está aumentado el tejido conjuntivo intersticial y puede ser abundante. Con menor frecuencia, la glándula tiroidea es pequeña y atrófica como resultado de una fibrosis más extensa **(variante fibrosante).**

Características clínicas

Clínicamente, la tiroiditis de Hashimoto se manifiesta como una *tiromegalia no dolorosa, generalmente asociada a cierto grado de hipotiroidismo,* a menudo en mujeres de mediana edad. El agrandamiento de la glándula suele ser simétrico y difuso, pero en algunos casos puede ser lo suficientemente localizado como para hacer sospechar una neoplasia. En la evolución clínica habitual, se desarrolla gradualmente un hipotiroidismo. Sin embargo, en algunos pacientes, puede estar precedido por una tirotoxicosis temporal provocada por una rotura de los folículos tiroideos, con una liberación secundaria de hormonas tiroideas *(hashitoxicosis).* Durante esta fase, las concentraciones de T_4 y T_3 libres se elevan, y la TSH y la captación de yodo radiactivo disminuyen. Cuando se produce el hipotiroidismo, las concentraciones de T_4 y T_3 caen progresivamente, acompañadas por un incremento compensador de la TSH. Con frecuencia, los pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan *otras enfermedades autoinmunitarias* y un *mayor riesgo de desarrollar linfomas no hodgkinianos de linfocitos B* (v. capítulo 12), que, típicamente, se originan dentro de la glándula tiroidea. La relación entre la enfermedad de Hashimoto y los cánceres epiteliales tiroideos sigue siendo motivo de controversia, y algunos estudios morfológicos y moleculares indican que existe una predisposición a sufrir carcinomas papilares.

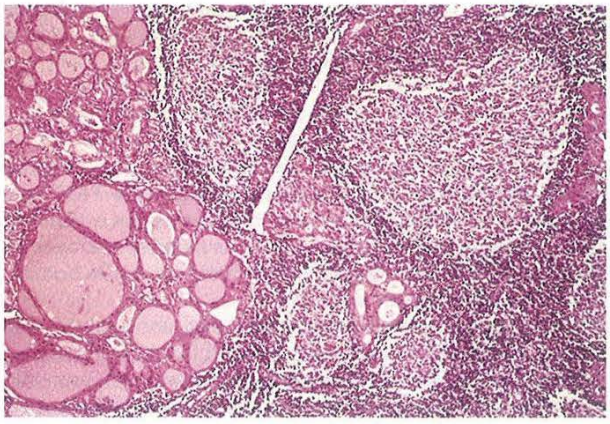


Figura 20.9 Tiroiditis de Hashimoto. El parénquima tiroideo contiene un infiltrado linfoide denso con centros germinales. También se aprecian folículos tiroideos residuales tapizados por células de Hürthle intensamente eosinófilas.

Tiroiditis granulomatosa subaguda (de De Quervain)

La tiroiditis granulomatosa subaguda, también conocida como *tiroiditis de De Quervain,* es mucho menos frecuente que la enfermedad de Hashimoto. Es más frecuente entre los 30 y los 50 años de edad, y, al igual que otras formas de tiroiditis, ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Se cree que la tiroiditis subaguda es debida a una infección vírica o a un proceso inflamatorio posvírico y a por un proceso autoinmunitario. La mayoría de los pacientes tienen antecedentes de infección de las vías respiratorias altas poco antes del comienzo de la tiroiditis. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, la respuesta inmunitaria en la tiroiditis granulomatosa subaguda no se autoperpetúa, por lo que el proceso remite de forma espontánea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

La glándula es firme, con una cápsula intacta y puede agrandarse de forma unilateral o bilateral. Histológicamente, existe una rotura de los folículos tiroideos, extravasación de coloide y neutrófilos infiltrantes, lo que provoca un infiltrado polimorfo nuclear que a veces está reemplazado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El coloide extravasado provoca una reacción granulomatosa, con células gigantes exuberantes, algunas de ellas con fragmentos de coloide. La curación se produce tras la resolución de la inflamación y por fibrosis.

Características clínicas

El comienzo de esta forma de tiroiditis es, con frecuencia, agudo. Se caracteriza por *dolor en el cuello* (sobre todo al tragar), fiebre, malestar general y agrandamiento variable de la glándula tiroidea. Se puede producir un hipertiroidismo temporal, al igual que en otras causas de tiroiditis, como resultado de la disfunción de los folículos tiroideos y de la liberación excesiva de hormonas tiroideas. El recuento leucocítico y la velocidad de sedimentación globular están aumentados. Con la progresión de la destrucción glandular puede aparecer una fase de hipotiroidismo temporal. Habitualmente, la afección es autolimitada y los pacientes vuelven a un estado eutiroideo en unas 6-8 semanas.

Tiroiditis linfocítica subaguda

La tiroiditis linfocítica subaguda también es conocida como tiroiditis *silente* o *indolora;* en un subgrupo de pacientes, el comienzo ocurre después del embarazo *(tiroiditis posparto).* Esta enfermedad probablemente sea de etiología autoinmunitaria, dado que se encuentran autoanticuerpos antitiroideos en la mayoría de los pacientes. Afecta sobre todo a mujeres de mediana edad, que presentan una masa indolora en el cuello o características propias del exceso de hormonas tiroideas. Existe una fase inicial de tirotoxicosis (probablemente secundaria al daño del tejido tiroideo), seguida de una vuelta a un estado eutiroideo en unos meses. En una minoría de los individuos afectados, la enfermedad puede progresar a hipotiroidismo. A excepción de un agrandamiento simétrico leve de la glándula tiroidea, esta puede aparecer normal en el examen macroscópico. Las características histológicas consisten en una infiltración linfocítica e hiperplasia de centros germinales dentro del parénquima tiroideo.

Otras formas de tiroiditis

La *tiroiditis de Riedel,* una enfermedad infrecuente que es una manifestación de la enfermedad relacionada con IgG4 (v. capítulo 5), se caracteriza por una fibrosis extensa de la glándula tiroidea y de las estructuras contiguas del cuello. Clínicamente, la presencia de una masa tiroidea dura y fija puede simular una neoplasia tiroidea. Es posible que se asocie a fibrosis idiopática en otros lugares del cuerpo, como en el retroperitoneo.

RESUMEN

TIROIDITIS

- La tiroiditis linfocítica crónica (de Hashimoto) es la causa más frecuente de hipotiroidismo en regiones donde las cantidades de yodo en la dieta son adecuadas.
- La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria, caracterizada por una destrucción progresiva del parénquima tiroideo, cambios con células de Hürthle e infiltrados mononucleares (linfoplasmocíticos) con o sin fibrosis extensa.
- Múltiples mecanismos autoinmunitarios explican las lesiones tiroideas en la enfermedad de Hashimoto, incluida la citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+, las citocinas (IFN-γ) y los anticuerpos antitiroideos.
- La tiroiditis granulomatosa subaguda (de De Quervain) es una enfermedad autolimitada, probablemente secundaria a una infección vírica, y se caracteriza por dolor y por la presencia de una inflamación granulomatosa en la glándula tiroidea.
- La tiroiditis linfocítica subaguda es un enfermedad autolimitada que, con frecuencia, se produce después del embarazo (tiroiditis posparto), es típicamente dolorosa y se caracteriza por una inflamación linfocítica de la glándula tiroidea.

Enfermedad de Graves

En 1835, Robert Graves, a partir de sus observaciones, notificó una enfermedad caracterizada por «palpitaciones violentas y prolongadas en mujeres» asociadas a un agrandamiento de la glándula tiroidea. **La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno** y se caracteriza por una tríada de manifestaciones:

- *Tirotoxicosis,* causada por un agrandamiento difuso y una glándula tiroidea hiperfuncional.
- En alrededor del 40% de los pacientes se observa una *oftalmopatía* infiltrante con el consecuente exoftalmos.
- En una minoría de los casos se observa una *dermopatía* infiltrante localizada (a veces denominada *mixedema pretibial*).

La incidencia de la enfermedad de Graves es máxima entre los 20 y los 40 años, y afecta a las mujeres con una frecuencia hasta siete veces mayor que en los hombres. Se calcula que este trastorno frecuente afecta al 1,5-2% de las mujeres en EE. UU. Los factores genéticos son importantes en la enfermedad de Graves, ya que la incidencia aumenta en los familiares de los pacientes afectados y la tasa de concordancia en los gemelos monocigóticos es de hasta el 60%. Igual que sucede en otros trastornos autoinmunitarios, la susceptibilidad genética a presentar enfermedad de Graves se asocia a la presencia de determinados haplotipos del antígeno leucocítico humano (HLA), específicamente HLA-DR3, y de polimorfismos de genes cuyos productos regulan las respuestas de los linfocitos T, como el receptor inhibidor de linfocitos T CTLA-4 y la tirosina fosfatasa PTPN22.

Patogenia

Muchas manifestaciones de la enfermedad de Graves se deben a autoanticuerpos frente al receptor de TSH, que se ligan a las células foliculares tiroideas y las estimulan independientemente de las hormonas trópicas endógenas. En la enfermedad de Graves, se producen múltiples autoanticuerpos, entre los que se incluyen:

- *Inmunoglobulina tiroestimulante (TSI).* Este anticuerpo IgG se une al receptor de TSH y simula la acción de TSH, estimulando así la adenilato ciclasa, con el consecuente aumento de liberación de hormonas tiroideas. Casi todas las personas con enfermedad de Graves tienen concentraciones detectables de este autoanticuerpo, que es relativamente específico de este trastorno.

booksmedicos.org

- *Inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento de la glándula tiroidea.* También se dirigen frente al receptor de TSH. Se ha propuesto la implicación de estos anticuerpos en la proliferación del epitelio folicular tiroideo.
- *Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión a TSH.* Estos anticuerpos antirreceptor de TSH impiden la unión de la TSH a su receptor en las células epiteliales tiroideas y, al hacerlo, es posible que inhiban la función celular tiroidea. La existencia simultánea de inmunoglobulinas estimulantes e inhibidoras en el suero del mismo paciente no es algo excepcional y puede explicar por qué algunos pacientes desarrollan episodios de hipotiroidismo.

Asimismo, está implicado un fenómeno autoinmunitario mediado por linfocitos T en el desarrollo de la característica *oftalmopatía infiltrante* de la enfermedad de Graves. En la oftalmopatía de Graves, aumenta el volumen del tejido conjuntivo retroorbitario y de los músculos extraoculares debido a: 1) la importante infiltración del espacio retroorbitario por células mononucleares, predominantemente linfocitos T; 2) el edema y la tumefacción inflamatorios de los músculos extraoculares; 3) la acumulación de componentes de la matriz extracelular, específicamente glucosaminoglucanos hidrófilos como el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina, y 4) el aumento del número de adipocitos (infiltración grasa). Estos cambios desplazan el glóbulo ocular hacia delante y pueden interferir en la función de los músculos extraoculares.

Las enfermedades autoinmunitarias de la glándula tiroidea abarcan un abanico en el cual la enfermedad de Graves, caracterizada por la hiperfunción de la glándula tiroidea, se encuentra en un extremo y la de Hashimoto, que se manifiesta como hipotiroidismo, en el otro. Algunas veces, el hipertiroidismo puede ocurrir en una tiroiditis de Hashimoto preexistente, mientras que en otras ocasiones, individuos con enfermedad de Graves pueden desarrollar, espontáneamente, una hipofunción tiroidea; en ocasiones, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves pueden coexistir entre los miembros afectados. Tampoco es sorprendente que existan ciertos elementos de superposición histológica entre los trastornos autoinmunitarios tiroideos (infiltrado prominente de células linfoides intratiroideas con formación de centros germinales). En ambos trastornos está aumentada la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, la anemia perniciosa, la diabetes de tipo 1 y la enfermedad de Addison.

MORFOLOGÍA

En el caso típico de enfermedad de Graves, la glándula tiroidea está agrandada (generalmente de forma simétrica) por la presencia de **hipertrofia e hiperplasia difusas** de sus células epiteliales foliculares. Generalmente, la glándula es blanda y suave, y su cápsula está intacta. Microscópicamente, en los casos no tratados, las células epiteliales foliculares son altas, cilíndricas y más numerosas de lo normal. Este apelotonamiento con frecuencia produce formación de pequeñas papilas que se proyectan hacia la luz folicular (fig. 20.10). Estas papilas carecen de ejes fibrovasculares, en contraste con las propias de los carcinomas papilares. El coloide dentro de la luz folicular es pálido y con bordes festoneados. El intersticio muestra infiltrados linfoides constituidos, predominantemente, por linfocitos T, con pocos linfocitos B y células plasmáticas maduras; los centros germinales son frecuentes.

Entre los cambios de los tejidos extratiroideos se encuentran una hiperplasia linfoide generalizada. En individuos con oftalmopatía, los tejidos de la órbita están edematosos, por la presencia de glucosaminoglucanos hidrófilos. Además, existe una infiltración de linfocitos, mayoritariamente linfocitos T. Los músculos de la órbita están edematosos inicialmente, pero después sufren una fibrosis en la evolución de la enfermedad. La dermopatía, si está presente, se caracteriza por un engrosamiento de la dermis, como resultado del depósito de glucosaminoglucanos e infiltración linfocítica.

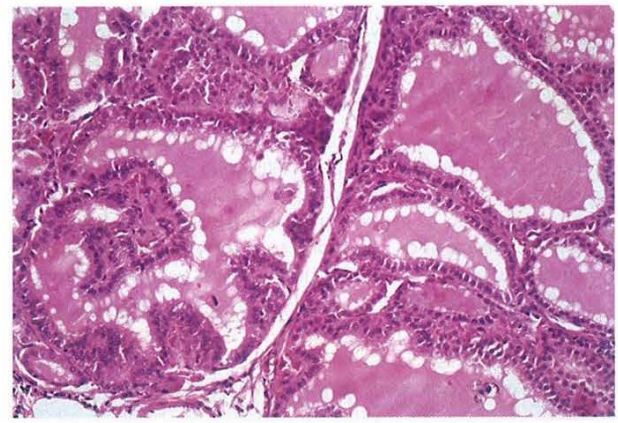


Figura 20.10 Enfermedad de Graves. Los folículos están revestidos por células epiteliales cilíndricas que reabsorben activamente el coloide en el centro de los folículos, lo que provoca un aspecto «festoneado» del coloide.

Características clínicas

Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Graves se encuentran aquellas de otras formas de tirotoxicosis (ya descritas), así como las asociadas específicamente a enfermedad de Graves: *hiperplasia difusa de la glándula tiroidea, oftalmopatía* y *dermopatía.* El grado de tirotoxicosis varía de un caso a otro y, en ocasiones, puede ser menos importante que otras manifestaciones de la afección. Con frecuencia, el incremento de flujo de sangre a través de la glándula hiperactiva produce un soplo audible. La hiperactividad simpática provoca una mirada fija e intensa característica y retracción palpebral. La oftalmopatía de Graves da lugar a una protrusión anómala del globo ocular *(exoftalmos).* El exoftalmos puede persistir o progresar, independientemente del tratamiento exitoso de la tirotoxicosis, lo que, en ocasiones, genera trastornos corneales. Los músculos extraoculares suelen ser débiles. La dermopatía infiltrante es más frecuente en la piel de los tobillos, donde se producen un engrosamiento y la induración de esta (mixedema pretibial). Las lesiones cutáneas pueden corresponder a pápulas o nódulos ligeramente pigmentados y suelen tener una textura en piel de naranja. Algunos hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Graves son una elevación de las concentraciones de T_4 y T_3 libres y una disminución de las de TSH sérica. Debido al estímulo continuo de los folículos tiroideos por las TSH, la captación de yodo radiactivo está aumentada de forma difusa.

RESUMEN

ENFERMEDAD DE GRAVES

- La enfermedad de Graves, la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno, se caracteriza por la tríada de tirotoxicosis, oftalmopatía y dermopatía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmunitaria provocada por la activación de células epiteliales tiroideas por autoanticuerpos frente al receptor de TSH, que simulan la acción de esta.
- En la enfermedad de Graves, la glándula tiroidea se caracteriza por una hipertrofia e hiperplasia difusas de los folículos e infiltrados linfoides; la oftalmopatía y la dermopatía se caracterizan por el depósito de glucosaminoglucanos e infiltrados linfoides.
- Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran un aumento de las concentraciones de T_3 y T_4 libres séricas y una disminución de las de la TSH sérica.

BOCIO DIFUSO Y MULTINODULAR

El crecimiento de la glándula tiroidea, o *bocio*, es la manifestación más frecuente de la enfermedad tiroidea. **Los bocios difusos y multinodulares son el resultado de una alteración en la síntesis de hormona tiroidea,** provocada con frecuencia por una deficiencia dietética de yodo. El trastorno en la síntesis de hormonas tiroideas causa un aumento compensador de la TSH sérica, que explica la hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y, en último término, el aumento de tamaño glandular. El grado de hiperplasia de la glándula es proporcional a la intensidad y la duración de la deficiencia de hormonas tiroideas. Estos cambios compensadores superan la deficiencia de hormonas y consiguen un estado metabólico *eutiroideo* en la inmensa mayoría de los pacientes afectados. Sin embargo, cuando el trastorno de base es grave (p. ej., defecto congénito en la biosíntesis), las respuestas compensadoras pueden ser inadecuadas y producir un *hipotiroidismo bociógeno*.

Patogenia

Los bocios pueden ser endémicos o esporádicos.

- El *bocio endémico* se produce en zonas geográficas donde la dieta contiene pocas cantidades de yodo. El término *endémico* se utiliza cuando el bocio está presente en más del 10% de la población de un área concreta. Esto es particularmente frecuente en zonas montañosas del mundo, como el Himalaya y los Andes. Con la mayor disponibilidad de suplementos de yodo en la dieta, la frecuencia y la gravedad de los bocios endémicos han disminuido significativamente.
- El *bocio esporádico* ocurre con menor frecuencia que el endémico. La enfermedad es más habitual en mujeres que en hombres, con un pico de incidencia en la pubertad o en la etapa de adulto joven, en la que existe un incremento fisiológico de demanda de T_4. El bocio esporádico puede deberse a diversas causas, incluida la ingesta excesiva de sustancias que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas, como calcio y verduras pertenecientes a la familia *Brassicaceae* (también llamadas *crucíferas*; p. ej., coles, coliflor, coles de Bruselas y nabos). En otros casos, el bocio se debe a defectos enzimáticos hereditarios que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas *(bocio dishormonogénico)*. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la causa del bocio esporádico no está aclarada.

MORFOLOGÍA

En fases precoces de su desarrollo, la hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas inducidas por TSH produce, normalmente, un agrandamiento difuso y simétrico de la glándula **(bocio difuso).** Los folículos están revestidos por células cilíndricas agrupadas, que pueden formar proyecciones similares a las observadas en la enfermedad de Graves. Si aumenta la ingesta dietética de yodo, o si disminuye la demanda de hormonas tiroideas, el epitelio folicular involuciona para formar una glándula agrandada rica en coloide **(bocio coloide).** Generalmente, la superficie de corte de la glándula tiroidea en estos casos es parda, vítrea y traslúcida. Microscópicamente, el epitelio folicular puede ser hiperplásico en estadios precoces de la enfermedad o aplanado y cúbico durante los períodos de involución. En estas etapas, el coloide es abundante.

Con el tiempo, los episodios repetidos de hiperplasia e involución ocurren de forma combinada y producen un agrandamiento más irregular de la glándula tiroidea, denominado **bocio multinodular.** Prácticamente, a largo plazo, todos los bocios simples se convierten en bocios multinodulares. Los bocios multinodulares se caracterizan por una glándula multilobulada, aumentada de tamaño de forma asimétrica y que puede alcanzar un enorme tamaño. La superficie de corte revela nódulos irregulares con una cantidad variable de coloide gelatinoso pardo (fig. 20.11A). Las lesiones más antiguas pueden contener áreas de fibrosis, hemorragia, calcificación y quistificación. El aspecto microscópico incluye folículos ricos en coloide revestidos por epitelio plano inactivo y áreas de hipertrofia e hiperplasia del epitelio folicular, asociadas a los cambios regresivos que se acaban de describir (fig. 20.11B).

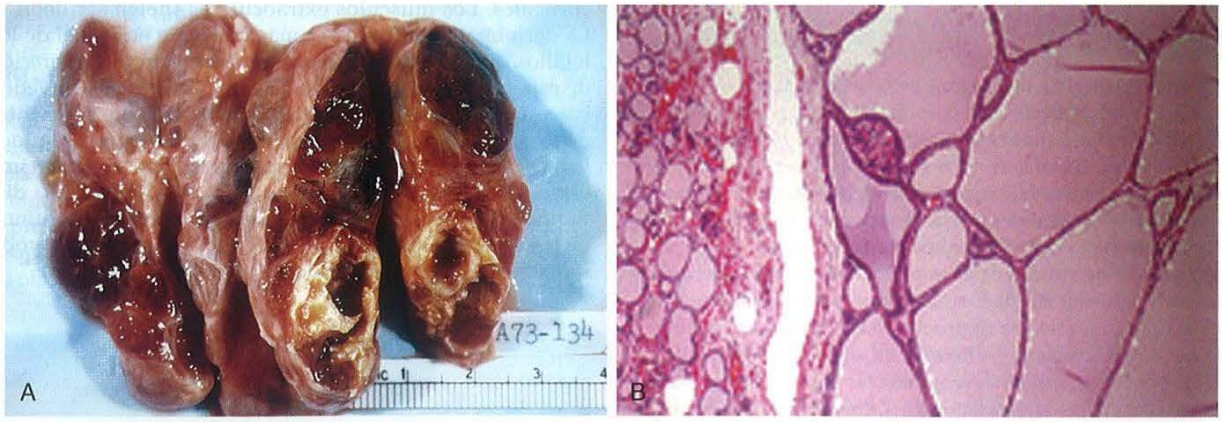


Figura 20.11 Bocio multinodular. (A) Aspecto morfológico macroscópico. La glándula con nódulos gruesos contiene áreas de fibrosis y cambios quísticos. (B) Microfotografía de una muestra de nódulo hiperplásico con parénquima tiroideo residual comprimido en la periferia. Los folículos hiperplásicos contienen abundante «coloide» rosa dentro de sus luces. Obsérvese la ausencia de una cápsula prominente, una característica que distingue estas lesiones de las neoplasias de la glándula tiroidea. *(B, por cortesía del Dr. William Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)*

booksmedicos.org

Características clínicas

Las características clínicas dominantes en el bocio son las ocasionadas por el efecto de masa de la glándula aumentada de tamaño. Además del evidente problema estético de tener una masa cervical grande, los bocios pueden obstruir la vía respiratoria y producir disfagia y compresión de los grandes vasos del cuello y la parte superior del tórax (situación denominada «síndrome de vena capa superior»).

Los bocios multinodulares son hormonalmente silentes en la mayoría de los casos, pero una minoría (aproximadamente el 10% en un plazo de 10 años) se manifiestan con tirotoxicosis secundaria al desarrollo de nódulos autónomos que producen hormona tiroidea independientemente de la estimulación por la TSH. Esta afección, conocida como *bocio multinodular tóxico* o *síndrome de Plummer,* no se acompaña de la oftalmopatía infiltrante ni de la dermopatía de la tirotoxicosis asociada a enfermedad de Graves. La incidencia de un proceso maligno en bocios multinodulares a largo plazo es baja (< 5%) pero no nula y se debe sospechar un proceso maligno en bocios que muestran cambios bruscos de tamaño o síntomas asociados (p. ej., ronquera).

NEOPLASIAS TIROIDEAS

Los tumores tiroideos van desde adenomas benignos circunscritos a carcinomas anaplásicos muy agresivos. Clínicamente, la posibilidad de que se desarrolle una enfermedad neoplásica es mayor en individuos que tienen nódulos tiroideos. Afortunadamente, la gran mayoría de los nódulos solitarios de la glándula tiroidea suelen ser adenomas benignos o enfermedades localizadas no neoplásicas (p. ej., nódulo dominante en el bocio multinodular, quiste simple o focos de tiroiditis). Los carcinomas de la glándula tiroidea, por el contrario, son infrecuentes, y representan menos del 1% de los nódulos tiroideos solitarios. Varios criterios clínicos aportan una clave sobre la naturaleza de un nódulo tiroideo concreto:

- Los *nódulos solitarios,* en general, tienen más probabilidades de ser neoplásicos que los nódulos múltiples.
- Los *nódulos en personas muy jóvenes (< 20 años) o muy mayores (> 70 años)* tienen más probabilidad de ser neoplásicos.
- Los *nódulos en hombres* tienen más probabilidades de ser neoplásicos que en mujeres.
- Un antecedente de exposición a *radiación* se asocia a una incidencia incrementada de neoplasia tiroidea.
- Los nódulos que captan yodo radiactivo en los estudios de imagen *(nódulos calientes)* tienen más probabilidades de ser benignos.

Sin embargo, estas asociaciones son de menor importancia en la valoración de un individuo concreto, en el cual el diagnóstico a tiempo de una neoplasia puede ser vital. Finalmente, la valoración morfológica de un nódulo tiroideo, realizada mediante punción con aspiración con aguja fina y estudio histológico del tejido tiroideo resecado quirúrgicamente, aporta la información más definitoria de la naturaleza del nódulo.

Adenomas

Los adenomas de la glándula tiroidea son neoplasias benignas derivadas del epitelio folicular. Los adenomas foliculares suelen ser solitarios. Clínica y morfológicamente, puede ser difícil distinguirlos de un nódulo dominante de un bocio multinodular, por ejemplo, o de un carcinoma folicular, menos frecuente. Aunque la inmensa mayoría de los adenomas no son funcionantes, una pequeña proporción de ellos producen hormonas tiroideas *(adenomas tóxicos)* y causan una tirotoxicosis clínicamente evidente. En general, los adenomas foliculares no son precursores de los carcinomas, aunque las alteraciones genéticas compartidas apoyan la posibilidad de que al menos un subgrupo de carcinomas foliculares surja en el seno de adenomas preexistentes.

Patogenia

Las mutaciones conductoras de la vía de transmisión de señales del receptor de TSH juegan un importante papel en la patogenia de los adenomas tóxicos (v. fig. 20.6). Las mutaciones somáticas activadoras (con ganancia de función) de uno de los dos componentes de este sistema de señalización –con mayor frecuencia del gen que codifica el propio receptor de TSH *(TSHR)* y, con menor frecuencia, de la subunidad α de Gs *(GNAS)*– permiten que las células foliculares secreten hormona tiroidea con independencia de la estimulación por TSH (autonomía tiroidea). El resultado de esta abundancia es el hipertiroidismo sintomático y en los estudios radiológicos se encuentra un nódulo tiroideo «caliente». En conjunto, las mutaciones somáticas de la vía de señalización del receptor de TSH están presentes en algo más de la mitad de los adenomas tóxicos. No resulta sorprendente que tales mutaciones se observen también en un subgrupo de nódulos autónomos que dan lugar a bocios multinodulares tóxicos, como hemos comentado anteriormente. Por tanto, la autonomía de los bocios y los adenomas tóxicos deriva de la capacidad de las células foliculares de liberar hormona tiroidea independiente de los factores tróficos (es decir, TSH). Una minoría de los adenomas foliculares no funcionantes (< 20%) tienen mutaciones en *RAS* u otros genes, alteraciones genéticas compartidas por los carcinomas foliculares (se comentan más adelante).

MORFOLOGÍA

El adenoma tiroideo típico es una lesión **solitaria** y esférica que comprime la glándula tiroidea adyacente no neoplásica. Las células neoplásicas están delimitadas respecto del parénquima adyacente por una **cápsula intacta bien definida** (fig. 20.12A). Microscópicamente, las células constituyentes se ordenan en folículos uniformes que contienen coloide (fig. 20.12B). Ocasionalmente, las células neoplásicas adquieren un citoplasma granular eosinófilo brillante (cambios oxífilos o células de Hürthle) (fig. 20.13). Al igual que los tumores endocrinos de otras localizaciones anatómicas, en ocasiones, los adenomas foliculares benignos muestran pleomorfismo nuclear focal, atipia y nucléolos prominentes **(atipia endocrina);** en sí mismas, estas características no constituyen un rasgo de malignidad. La característica principal de todos los adenomas foliculares es la presencia de una cápsula intacta bien formada que rodea el tumor. **La valoración cuidadosa de la integridad de la cápsula es, por tanto, crítica en la diferenciación de los adenomas foliculares frente a los carcinomas foliculares,** que muestran invasión capsular y/o vascular (descrito más adelante).

Características clínicas

La mayoría de los adenomas de la glándula tiroidea se presentan como nódulos indoloros y con frecuencia son descubiertos durante una exploración física habitual. Las grandes masas pueden producir síntomas locales, como dificultad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

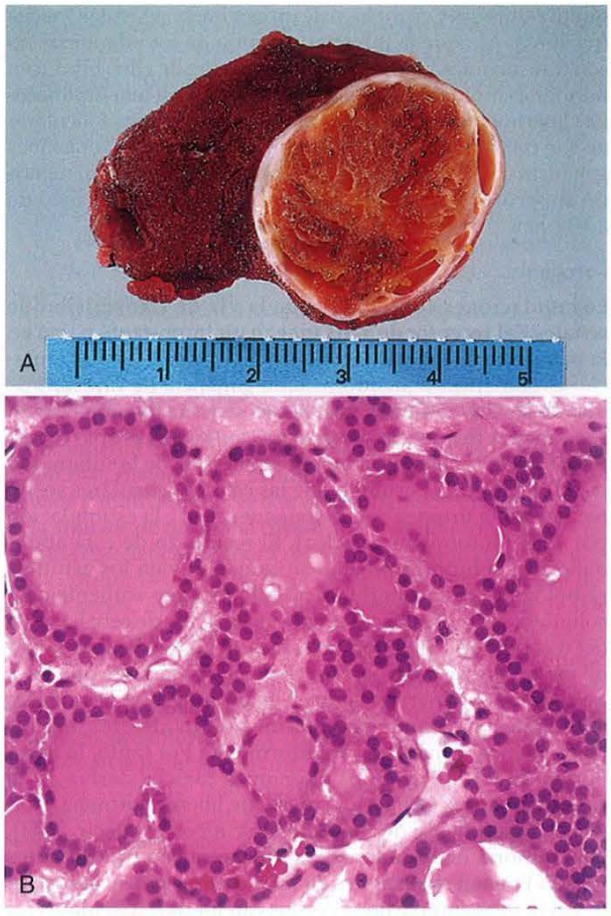


Figura 20.12 Adenoma folicular de la glándula tiroidea. (A) En esta pieza macroscópica se identifica un nódulo solitario bien circunscrito. (B) La microfotografía muestra folículos bien diferenciados que son similares a los del parénquima tiroideo normal.

para tragar. Los individuos con adenomas tóxicos pueden presentar características de tirotoxicosis. Tras la inyección de yodo radiactivo, la mayoría de los adenomas captan yodo con menos avidez que el parénquima tiroideo normal. Por tanto, en la gammagrafía, los adenomas aparecen como nódulos *fríos* en comparación con la glándula tiroidea adyacente normal. Sin embargo, en la gammagrafía los adenomas tóxicos pueden mostrarse como nódulos *templados* o *calientes*. En alrededor del 10% de los nódulos *fríos* se demuestra malignidad. Por el contrario, esta es poco frecuente en los nódulos *calientes*. Las técnicas adicionales empleadas en la valoración preoperatoria de los adenomas son la ecografía y la punción con aspiración con aguja fina. Dada la necesidad de valorar la integridad capsular, *el diagnóstico definitivo del adenoma tiroideo solo puede realizarse con una exploración microscópica minuciosa de la muestra resecada*. Por tanto, los adenomas sospechosos de la glándula tiroidea se extirpan quirúrgicamente para descartar malignidad. Los adenomas tiroideos tienen un pronóstico excelente y no se producen ni recidivas ni metástasis.

Carcinomas

La detección de nódulos cancerosos pequeños asintomáticos en la glándula tiroidea ha aumentado de forma espectacular en EE. UU. durante los últimos años, en gran parte por el uso creciente de la ecografía tiroidea y otras técnicas de imagen. A pesar de todo, la mortalidad por este tipo de cáncer se ha mantenido relativamente constante durante este período, lo que confirma que el pronóstico de estos carcinomas descubiertos de forma incidental es bueno (al tiempo que se plantea la duda sobre la importancia de detectar estos cánceres sin repercusión clínica). Los carcinomas de la glándula tiroidea que aparecen al inicio o en plena edad adulta predominan en mujeres, mientras que no se observan diferencias entre sexos en los casos que se manifiestan en la infancia o al final de la edad adulta. La mayoría de los carcinomas de la glándula tiroidea (excepto los medulares) derivan del epitelio folicular de la glándula tiroidea y, de ellos, la inmensa mayoría son lesiones bien diferenciadas. Los subtipos principales de carcinoma de la glándula tiroidea y sus frecuencias relativas son los siguientes:

- *Carcinoma papilar* (representa > 85% de los casos).
- *Carcinoma folicular* (5-15% de los casos).
- *Carcinoma anaplásico (indiferenciado)* (< 5% de los casos).
- *Carcinoma medular* (5% de los casos).

Cada tipo de carcinoma de la glándula tiroidea se asocia a características clínicas y biológicas únicas, por lo que se describen por separado. A continuación, se resume la patogenia molecular de todos los cánceres de la glándula tiroidea.

Patogenia

En la patogenia de las cuatro variantes más importantes de cáncer de la glándula tiroidea participan varios acontecimientos moleculares. Las alteraciones genéticas en estos tres tumores malignos derivados de las células foliculares se agrupan alrededor de dos vías oncógenas que se encuentran distales a los receptores del factor de crecimiento y RAS: la vía de la proteína activada por mitógeno (MAP) cinasa y la vía de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT (fig. 20.14). En las células normales, estas vías se activan de forma transitoria cuando se unen los factores de crecimiento a las tirosina cinasas receptoras, con la consiguiente transducción de señales. Al igual que sucede con muchos cánceres sólidos (v. capítulo 6), en los carcinomas de la glándula tiroidea las mutaciones con ganancia de función en los componentes de esas vías conducen a la activación constitutiva incluso cuando se da ausencia de factores de crecimiento, promoviendo de esa forma la carcinogenia.

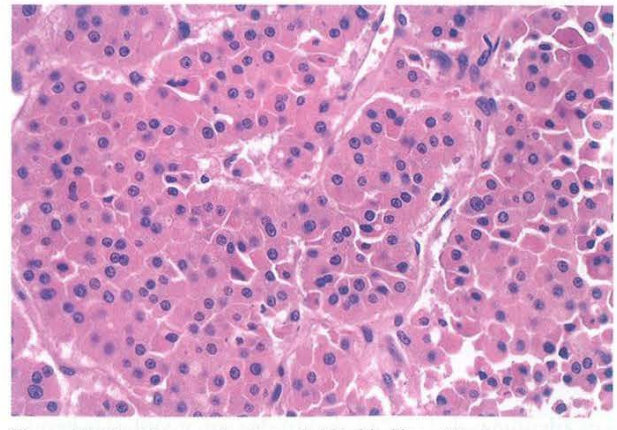


Figura 20.13 Adenoma de células de Hürthle. Una visión de gran aumento muestra que el tumor está compuesto por células con un citoplasma eosinófilo abundante y núcleos regulares pequeños. *(Por cortesía de la Dra. Mary Sunday, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

booksmedicos.org

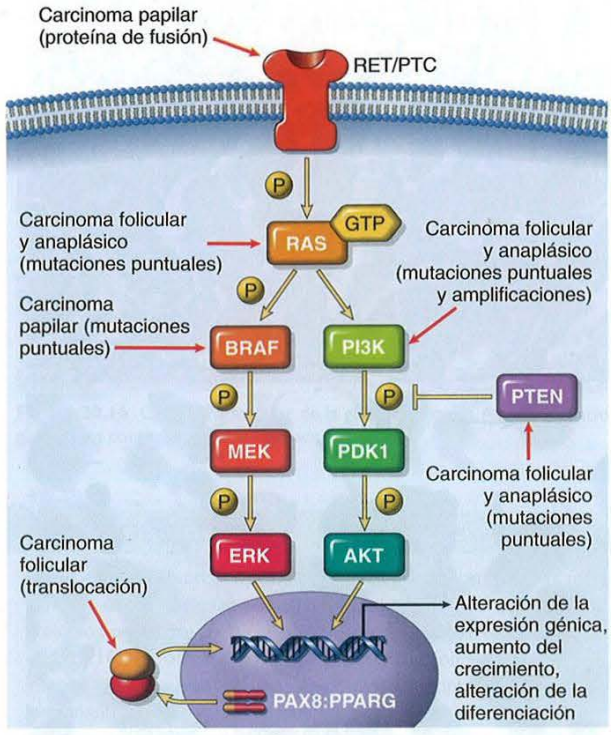


Figura 20.14 Alteraciones genéticas en procesos malignos derivados de células foliculares de la glándula tiroidea.

- *Carcinomas papilares de la glándula tiroidea.* **La activación de la vía de la cinasa MAP es una característica de la mayoría de los carcinomas papilares.** Los mecanismos más frecuentes de transmisión de señales por MAP cinasas son: 1) reordenamientos de los genes que codifican las tirosina cinasas receptoras RET y NTRK1 (receptor de la tirosina cinasa neurótropa 1), y 2) mutaciones puntuales activadoras de *BRAF*, cuyo producto es un componente de la vía de las MAP cinasas (v. fig. 20.14). Entre un tercio y la mitad de todos los carcinomas papilares de la glándula tiroidea contienen una mutación con ganancia de función de *BRAF*, que es la mutación conductora más frecuente en esta neoplasia. Dado que los reordenamientos cromosómicos de los genes *RET* o *NTRK1* y las mutaciones de *BRAF* tienen efectos redundantes, los carcinomas papilares de la glándula tiroidea muestran una u otra de estas alteraciones moleculares, pero no ambas.
- *Carcinomas foliculares de la glándula tiroidea.* **Los carcinomas foliculares de la glándula tiroidea suelen contener mutaciones conductoras en RAS o en componentes de la vía de transmisión de señales PI3K/AKT.** Se encuentran tanto mutaciones con ganancia de función de PI3K como mutaciones con pérdida de función de PTEN, un regulador negativo de PI3K. Las mutaciones de RAS y PI3K se encuentran también en los adenomas foliculares benignos y los carcinomas anaplásicos (v. a continuación), lo que sugiere una histogenia común. Entre un tercio y la mitad de los carcinomas foliculares presentan una translocación propia (2;3) (q13;p25), que altera *PAX8*, un gen de la homeocaja pareado que es importante en el desarrollo de la glándula tiroidea, y en el gen del receptor del peroxisoma activado por proliferador (*PPARG*), cuyo producto génico es un receptor hormonal nuclear implicado en la diferenciación terminal de las células.
- *Carcinomas anaplásicos.* **Estos tumores muy agresivos pueden aparecer *de novo* o, con mayor frecuencia, originarse a partir de la progresión de un carcinoma papilar o folicular bien diferenciado.** Las alteraciones moleculares del carcinoma anaplásico incluyen las presentes en los carcinomas bien diferenciados (p. ej., mutaciones en *RAS* o *PIK3CA*) y también mutaciones adicionales específicas del carcinoma anaplásico. Las más frecuentes de las últimas son las mutaciones con pérdida de función de *TP53*, que se considera que tienen un importante papel en el desarrollo de los carcinomas anaplásicos.
- *Carcinomas medulares de la glándula tiroidea.* Al contrario de lo que sucedía con los subtipos que acabamos de describir, estas neoplasias malignas se originan en las células C parafoliculares y no en el epitelio folicular. Los carcinomas medulares de la glándula tiroidea familiares se presentan en la *neoplasia endocrina múltiple de tipo 2* (MEN-2) (v. más adelante) y se asocian a mutaciones en la línea germinal del protooncogén *RET* que causan la activación constitutiva del receptor de tirosina cinasa RET. Las mutaciones de *RET* también están presentes en aproximadamente la mitad de los cánceres medulares de la glándula tiroidea no familiares (esporádicos).

Factores medioambientales. **El principal factor de riesgo predisponente a cáncer de la glándula tiroidea más importante es la exposición a radiación ionizante, en particular durante los primeros 20 años de vida.** De acuerdo con este dato, se observó un importante incremento de la incidencia de carcinomas papilares en los niños expuestos a la radiación ionizante después del desastre nuclear de Chernóbil en 1986. La deficiencia de yodo en la dieta (y, por extensión, la relación con un bocio) se asocia a una frecuencia mayor de carcinomas foliculares.

Carcinomas papilares

Como se ha mencionado, los carcinomas papilares son la forma más frecuente de cáncer de la glándula tiroidea. Estos tumores se pueden presentar a cualquier edad y representan la inmensa mayoría de los carcinomas de la glándula tiroidea asociados a antecedentes de exposición a radiación ionizante.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas papilares pueden ser solitarios o multifocales. Algunos tumores pueden estar bien delimitados y encapsulados, mientras que otros infiltran el parénquima adyacente y tienen límites imprecisos. La superficie de corte puede identificar focos papilares, que sugieren el diagnóstico (fig. 20.15A). Las características microscópicas de las neoplasias papilares incluyen:

- **Papilas** ramificadas con un eje fibrovascular revestido por una o múltiples capas de células epiteliales cúbicas (fig. 20.15B). En la mayor parte de los casos, el epitelio que recubre las papilas está constituido por células cúbicas uniformes bien diferenciadas y ordenadas, pero pueden encontrarse morfologías más pleomorfas e incluso anaplásicas.
- Núcleos con una cromatina dispersa fina, que da un aspecto claro o vacío con el microscopio óptico y que se han llamado **núcleos en vidrio deslustrado** o **núcleos en «ojos de la huérfana Annie»** (fig. 20.15C). Además, las invaginaciones del citoplasma determinan con frecuencia el aspecto de inclusiones intranucleares («seudoinclusiones») o hendiduras intranucleares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

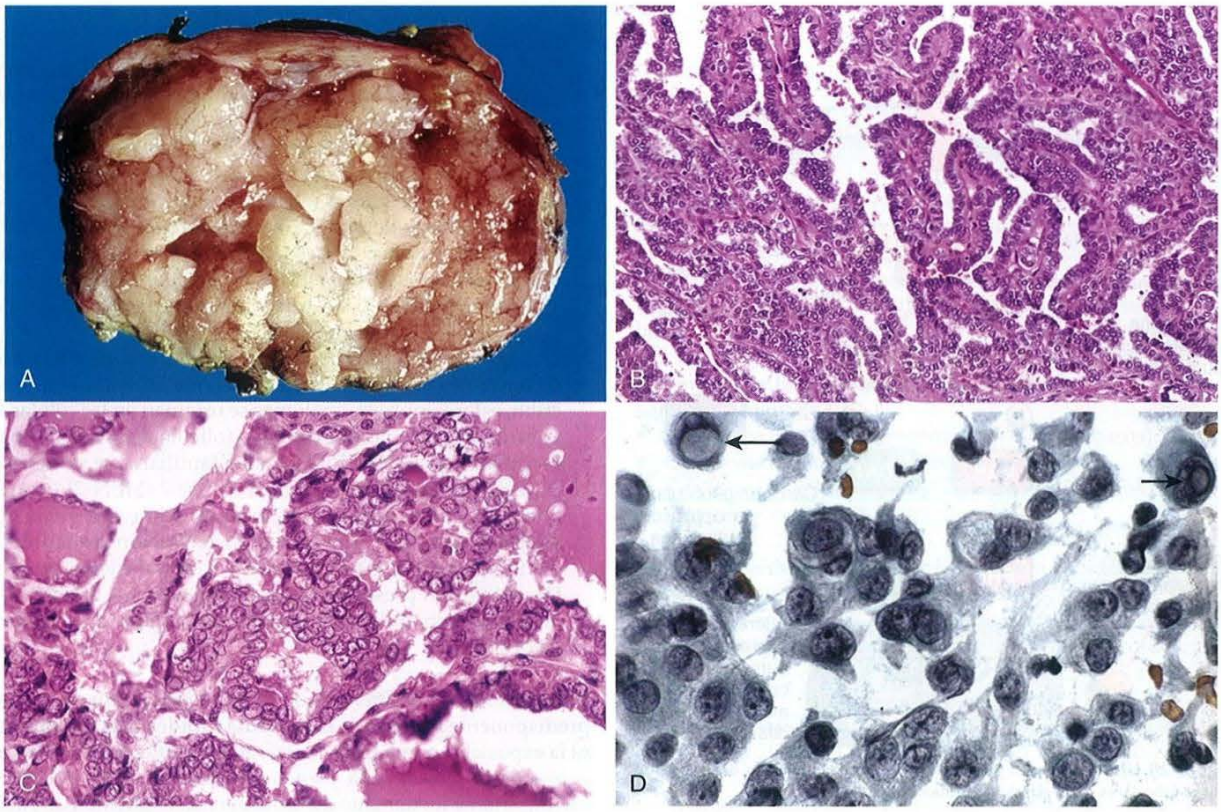


Figura 20.15 Carcinoma papilar de la glándula tiroidea. (A-C) Carcinoma papilar con estructuras papilares macroscópicamente visibles (A). Este ejemplo en particular contiene papilas bien formadas (B), tapizadas por células con núcleos que normalmente están vacíos, a veces llamados núcleos en «ojos de la huérfana Annie» (C). (D) Células obtenidas por punción con aspiración con aguja fina de un carcinoma papilar. Son visibles las inclusiones intranucleares características en algunas de las células aspiradas *(flechas). (Por cortesía del Dr. S. Gokasalan, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

(fig. 20.15D). **Estos rasgos nucleares son suficientes para establecer el diagnóstico de carcinoma papilar,** incluso en casos sin arquitectura papilar.

- Es frecuente encontrar estructuras con calcificaciones concéntricas llamadas **cuerpos de psamoma** en la lesión, habitualmente en el eje de la papila. Estas estructuras no se encuentran casi nunca en los carcinomas foliculares y medulares.
- Es frecuente identificar focos de invasión tumoral linfática, pero la afectación de vasos sanguíneos es relativamente infrecuente, sobre todo en las lesiones pequeñas. Se producen metástasis en los ganglios cervicales adyacentes hasta en la mitad de los casos.
- Se describen más de una docena de variantes de carcinoma papilar de la glándula tiroidea, de las que la más frecuente es la denominada **variante folicular encapsulada,** constituida por folículos revestidos por células con rasgos nucleares de carcinoma papilar (comentados anteriormente).

Características clínicas

Los carcinomas papilares son tumores no funcionantes, por lo que se manifiestan, principalmente, como una masa indolora en el cuello, dentro de la propia glándula tiroidea o como una metástasis en un ganglio linfático cervical. Normalmente, el diagnóstico preoperatorio se puede establecer mediante punción con aspiración con aguja fina a partir de las características del núcleo que acabamos de describir. Los carcinomas papilares son lesiones poco activas, con supervivencias a los 10 años mayores del 95%. Hay que señalar que la presencia de metástasis ganglionares cervicales aisladas no influye significativamente en el pronóstico. En una minoría de pacientes hay metástasis hematógenas en el momento del diagnóstico, principalmente, hacia el pulmón. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer de la glándula tiroidea papilar depende de varios factores, como la edad (en general, el pronóstico es menos favorable en los sujetos mayores de 40 años), la presencia de extensión extratiroidea y la existencia de metástasis a distancia (estadio).

Estudios recientes demuestran que la variante folicular de carcinoma papilar sin infiltración no tiene ningún potencial maligno. Por eso, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que se debe eliminar el término carcinoma de estos casos y que se deberían clasificar mejor como neoplasias benignas para prevenir un sobretratamiento.

Carcinoma folicular

Los carcinomas foliculares son responsables del 5-15% de los cánceres de la glándula tiroidea primarios. Son más frecuentes en mujeres (se presentan en una proporción de 3:1) y se manifiestan en pacientes de más edad que los carcinomas papilares típicos, con una incidencia máxima entre los 40 y los 60 años de edad. El carcinoma folicular es más frecuente en áreas de deficiencia de yodo en la dieta (siendo responsable del 25-40% de los cánceres de la glándula tiroidea), mientras que su incidencia ha disminuido o se mantiene estable en las zonas geográficas con yodo suficiente en sus dietas.

booksmedicos.org

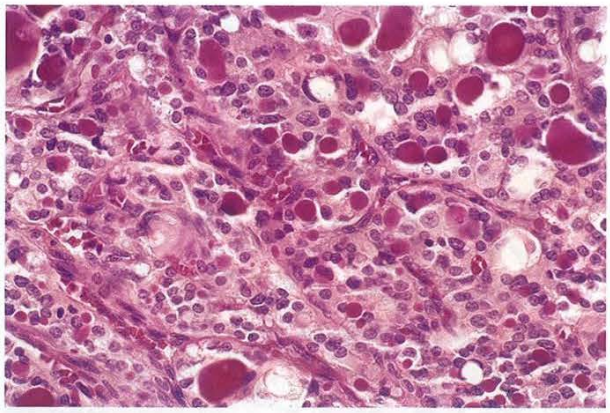


Figura 20.16 Carcinoma folicular de la glándula tiroidea. Algunos espacios glandulares contienen coloide reconocible.

MORFOLOGÍA

En el examen microscópico, la mayoría de los carcinomas foliculares están compuestos por células uniformes que forman folículos pequeños, que recuerdan a la glándula tiroidea normal (fig. 20.16). En otros casos, la diferenciación folicular puede ser menos evidente. Igual que sucede con los adenomas foliculares, se pueden identificar variantes de células de Hürthle de carcinomas foliculares. Estos pueden ser ampliamente invasivos, e infiltrar el parénquima de la glándula tiroidea y los tejidos blandos extratiroideos, o mínimamente invasivos. Este último tipo corresponde a lesiones muy bien delimitadas, cuya distinción de los adenomas foliculares puede resultar imposible en el examen macroscópico. **La diferenciación entre adenoma y carcinoma folicular requiere la obtención de muestras histológicas extensas de la interfase cápsula tumoral-glándula tiroidea para excluir la presencia de invasión capsular o vascular** (fig. 20.17). Como ya se ha comentado, las lesiones foliculares invasivas, en las que las características del núcleo son típicas de carcinomas papilares, son consideradas como variantes foliculares de los cánceres papilares.

Características clínicas

Los carcinomas foliculares se manifiestan con mayor frecuencia como *nódulos tiroideos fríos solitarios*. En casos poco frecuentes, pueden ser hiperfuncionantes. Esas neoplasias malignas tienden a metastatizar a través del torrente sanguíneo *(diseminación hematógena)* hacia los pulmones, el hueso y el hígado. Al contrario que los carcinomas papilares, las metástasis ganglionares regionales son poco frecuentes. Hasta la mitad de los pacientes con carcinomas ampliamente invasivos fallecen por su enfermedad antes de 10 años, mientras que menos del 10% de los sujetos con carcinomas foliculares mínimamente invasivos mueren por el tumor en ese mismo espacio de tiempo. Los carcinomas foliculares son tratados mediante escisión quirúrgica. Las metástasis bien diferenciadas pueden captar yodo radiactivo, que puede ser utilizado tanto para identificar las lesiones como para su ablación.

Carcinoma anaplásico

Los carcinomas anaplásicos son tumores indiferenciados del epitelio folicular de la glándula tiroidea, responsables de menos del 5% de los tumores de la glándula tiroidea. Son agresivos, con una tasa de mortalidad cercana al 100%. Los sujetos con carcinoma anaplásico son mayores que los que tienen otros tipos de cáncer de la glándula tiroidea, con una edad media de 65 años. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con carcinomas anaplásicos de la glándula tiroidea tienen antecedentes de carcinoma de la glándula tiroidea bien diferenciado y otra cuarta parte presentan un tumor simultáneo bien diferenciado en la muestra resecada.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas anaplásicos se manifiestan como masas voluminosas que, típicamente, crecen muy rápido, hasta superar la cápsula de la glándula tiroidea, hacia las estructuras adyacentes del cuello. En el examen microscópico, esas neoplasias malignas están compuestas por células intensamente anaplásicas que pueden ser grandes y pleomorfas o fusiformes y en algunos casos mixtas de las dos células.

En algunos tumores es posible identificar focos de diferenciación papilar o folicular, lo que indicaría su origen a partir de un carcinoma mejor diferenciado.

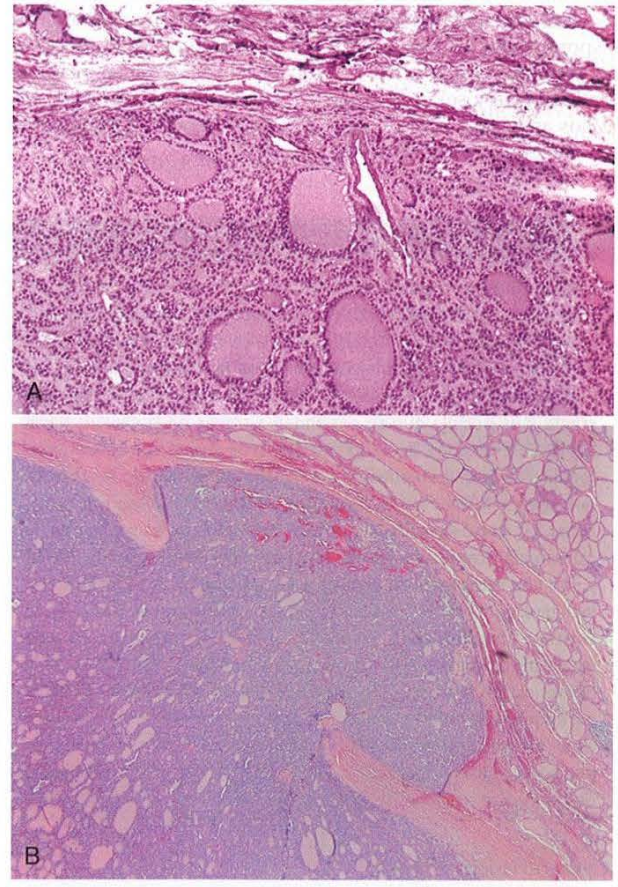


Figura 20.17 Invasión capsular en el carcinoma folicular. La evaluación de la integridad de la cápsula es esencial para diferenciar los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares. (A) En los adenomas, una cápsula fibrosa, generalmente delgada pero a veces más prominente, rodea los folículos neoplásicos y no se observa invasión capsular; generalmente, en la parte externa de la cápsula, se identifica una compresión del parénquima tiroideo normal *(arriba)*. (B) Por el contrario, los carcinomas foliculares muestran invasión capsular, que puede ser mínima, como en este caso, o extensa, e infiltrar estructuras locales del cuello.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Características clínicas

Los carcinomas anaplásicos crecen de forma indiscriminada a pesar del tratamiento. Las metástasis a distancia son frecuentes, pero en la mayoría de los casos la muerte se produce en menos de 1 año como consecuencia del crecimiento local agresivo y el compromiso de estructuras vitales en el cuello.

Carcinoma medular

Los carcinomas medulares de la glándula tiroidea son *tumores neuroendocrinos* derivados de las células parafoliculares o de las células C de la glándula tiroidea. Igual que las células C normales, los carcinomas medulares secretan calcitonina, cuya medición es importante a la hora de establecer el diagnóstico y evaluar el seguimiento postoperatorio de estos pacientes. En algunos casos, las células tumorales elaboran otras hormonas polipeptídicas, como somatostatina, serotonina y péptido intestinal vasoactivo. Los carcinomas medulares aparecen *esporádicamente* en el 70% de los casos. El 30% restante son *familiares*, que se presentan en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2A o 2B, o de un carcinoma medular de la glándula tiroidea familiar sin síndrome MEN asociado, como se comenta más adelante. Las formas esporádicas y familiares de carcinoma medular se asocian a mutaciones conductoras con ganancia de función de la tirosina cinasa receptora RET. Los carcinomas medulares esporádicos y los casos familiares sin síndrome MEN asociado se presentan en adultos y la incidencia máxima se produce en la quinta y sexta décadas de la vida. Por el contrario, los casos asociados a MEN-2A o MEN-2B tienden a producirse en pacientes más jóvenes, incluso en niños.

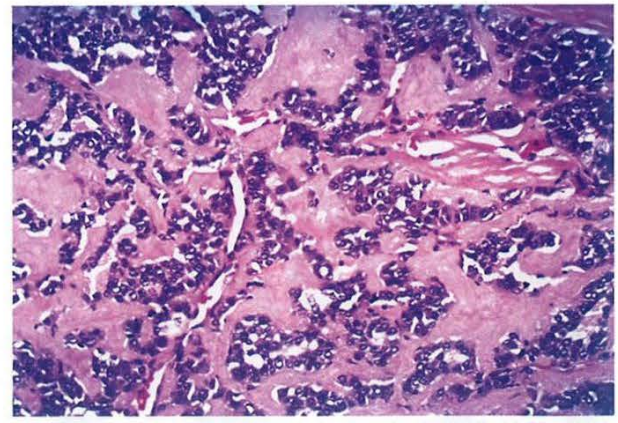


Figura 20.18 Carcinoma medular de la glándula tiroidea. Típicamente, estos tumores contienen amiloide, que aquí se visualiza como material extracelular homogéneo, derivado de las moléculas de calcitonina secretadas por las células neoplásicas.

ción precoz de los tumores en los casos familiares. Como se comenta más adelante, a todos los miembros de las familias con MEN-2 portadores de mutaciones de *RET* se les ofrece la posibilidad de someterse a una tiroidectomía profiláctica para prevenir el desarrollo de los carcinomas medulares. A menudo, el único signo histológico en la glándula tiroidea resecada de esos portadores asintomáticos es la presencia de hiperplasia de células C o *microcarcinomas medulares* pequeños (< 1 cm).

MORFOLOGÍA

Los carcinomas medulares pueden originarse como un nódulo solitario o manifestarse como lesiones múltiples que afectan a ambos lóbulos de la glándula tiroidea. La **multicentricidad** es particularmente frecuente en los casos familiares. Las lesiones más grandes a menudo contienen áreas de necrosis y hemorragia, y es posible que se extiendan a través de la cápsula hacia la glándula tiroidea. En el examen microscópico, los carcinomas medulares están compuestos por células poligonales o fusiformes que pueden formar nidos, trabéculas o incluso folículos. En muchos casos, los **depósitos de amiloide,** derivados de las moléculas de calcitonina alteradas, aparecen en el estroma adyacente (fig. 20.18) y son una característica distintiva. La calcitonina se identifica con facilidad dentro del citoplasma de las células tumorales y en el estroma amiloide con métodos de inmunohistoquímica. Una de las características de los carcinomas medulares familiares es la presencia de **hiperplasia multicéntrica de células C** en el parénquima tiroideo circundante, una característica que no suele estar identificarse en las lesiones esporádicas. Los focos de hiperplasia de células C parecen representar las lesiones precursoras de las que se originan los carcinomas medulares.

Características clínicas

En casos esporádicos, el carcinoma medular se manifiesta con mayor frecuencia como una masa en el cuello, a veces asociada a efectos de la compresión, como disfagia o ronquera. En algunos casos, las manifestaciones iniciales se deben a la secreción de una hormona peptídica (p. ej., diarrea causada por la secreción de péptido intestinal vasoactivo). El estudio de los familiares del paciente en busca de concentraciones elevadas de calcitonina o mutaciones de *RET* permite la detec-

RESUMEN

NEOPLASIAS TIROIDEAS

- La mayoría de las neoplasias tiroideas se presentan como *nódulos tiroideos solitarios;* únicamente el 1% de todos los nódulos tiroideos son neoplásicos.
- Los *adenomas foliculares* son las neoplasias benignas más frecuentes, mientras que los carcinomas papilares son la neoplasia maligna más habitual.
- En la *carcinogenia tiroidea* están implicados múltiples patrones genéticos. Algunas de las mutaciones conductoras que son exclusivas de los cánceres tiroideos son la fusión *PAX8/PPARG* (en el carcinoma folicular), los reordenamientos cromosómicos que implican el oncogén *RET* (carcinomas papilares) y las mutaciones de *RET* (carcinomas medulares).
- Los *adenomas y carcinomas foliculares* están compuestos por células epiteliales foliculares bien diferenciadas y se distinguen por la presencia de invasión capsular y/o vascular en los últimos.
- Los *carcinomas papilares* se identifican por las características nucleares (núcleos en vidrio esmerilado, seudoinclusiones), incluso en ausencia de papilas. Los cuerpos de psamoma son una característica de los cánceres papilares; típicamente, estas neoplasias metastatizan por vía linfática, pero su pronóstico es excelente.
- Los *carcinomas anaplásicos* parecen originarse por la progresión de neoplasias más diferenciadas. Son cánceres muy agresivos y uniformemente letales.
- Los *cánceres medulares* son neoplasias no epiteliales derivadas de las células C parafoliculares y pueden producirse de forma esporádica (70%) o ser familiares (30%). Las características de los casos familiares son la distribución multicéntrica y la hiperplasia de las células C. Los depósitos de amiloide son un hallazgo histológico característico.

booksmedicos.org

Glándulas paratiroideas

Las glándulas paratiroideas derivan de las bolsas faríngeas que también originan el timo. Se suelen localizar en la estrecha proximidad de los polos superior e inferior de cada lóbulo tiroideo, pero pueden encontrarse también a cualquier nivel en la vía de descenso de las bolsas faríngeas, incluida la vaina carotídea, el timo y otras zonas del mediastino anterior. La mayor parte de la glándula está constituida por *células principales*, que tienen gránulos secretores que contienen la *hormona paratiroidea (PTH)*. Las *células oxífilas* se encuentran por toda la glándula paratiroidea normal en forma de pequeños cúmulos o aisladas. Son algo más grandes que las células principales, tienen un citoplasma acidófilo y están llenas de mitocondrias.

Las glándulas paratiroideas son las principales reguladoras de la homeostasis del calcio. La actividad de las glándulas paratiroideas es controlada por la concentración de calcio libre (ionizado) en la sangre, más que por hormonas tróficas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis. Normalmente, la disminución de la concentración de calcio libre estimula la síntesis y la secreción de PTH, lo que provoca los siguientes efectos en sus tejidos diana, los riñones y los huesos:

- Aumento de la reabsorción tubular renal de calcio.
- Incremento de la excreción urinaria de fosfato, con lo que se reducen las concentraciones séricas de fosfato (ya que el fosfato se une al calcio ionizado).
- Aumento de la conversión de vitamina D a su forma dihidroxi activa en los riñones, que, a su vez, aumenta la absorción digestiva de calcio.
- Incremento de la actividad osteoclástica (es decir, reabsorción ósea con liberación de calcio ionizado), mediada indirectamente al promover la diferenciación de las células progenitoras osteoclásticas en osteoclastos maduros.

El resultado neto de estas actividades es una elevación de la concentración de calcio libre en la sangre, que inhibe la secreción de PTH de las células principales. Entre las anomalías en las glándulas paratiroideas están la hiperfunción y la hipofunción. *Los tumores de las glándulas paratiroideas, al contrario que otros tumores tiroideos, generalmente se hacen evidentes por la secreción excesiva de PTH más que por los efectos de masa.*

HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo se presenta en dos formas principales, *primario* y *secundario*, y, con menor frecuencia, como un hiperparatiroidismo *terciario*. La primera entidad representa una hiperproducción autónoma espontánea de PTH, mientras que las dos últimas típicamente se deben a un fenómeno secundario en individuos con insuficiencia renal crónica.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno endocrino frecuente y una causa importante de hipercalcemia. Se produjo un espectacular incremento en la detección de casos en la última mitad del siglo XX, sobre todo por la determinación rutinaria de calcio sérico en los pacientes hospitalizados. La frecuencia de aparición de los distintos trastornos paratiroideos que provocan el hiperparatiroidismo primario es la siguiente:

- Adenoma: 85-95%.
- Hiperplasia primaria (difusa o nodular): 5-10%.
- Carcinoma de glándula paratiroidea: 1%.

Patogenia

Los tumores paratiroideos suelen asociarse a anomalías de dos genes:

- *Reordenamientos del gen de la ciclina D1.* La ciclina D1 es un regulador positivo del ciclo celular. Una inversión del cromosoma 11 recoloca el gen de la *ciclina D1* (que normalmente se encuentra en 11q), de forma que se sitúa adyacente a los elementos genómicos que regulan el gen de la *PTH* (en 11p). Estos elementos controlan la expresión anormal de la ciclina D1 en las células productoras de PTH, con el consiguiente aumento de su proliferación. Entre un 10 y un 20% de los adenomas tienen este defecto genético adquirido. La ciclina D1 se sobreexpresa aproximadamente en un 40% de los adenomas paratiroideos, lo que indica que existen mecanismos adicionales que provocan su desregulación.
- *Mutaciones de MEN1.* Aproximadamente un 20-30% de los tumores paratiroideos esporádicos tienen mutaciones en las dos copias del gen supresor de tumores *MEN1* (v. más adelante). El espectro de mutaciones de *MEN1* en los tumores esporádicos es idéntico al descrito en los adenomas paratiroideos familiares.

MORFOLOGÍA

La morfología del hiperparatiroidismo primario incluye los mismos cambios que aparecen en las glándulas paratiroideas y otros órganos en presencia de una hipercalcemia. En un 75-80% de los casos, una de las glándulas paratiroideas alberga un **adenoma** solitario. El adenoma paratiroideo típico es un nódulo pardo y blando bien delimitado, rodeado por una delgada cápsula. **Por definición, el adenoma paratiroideo se limita a una sola glándula** (fig. 20.19). Las otras glándulas son de tamaño normal o incluso algo disminuido como resultado de la retroalimentación inhibitoria

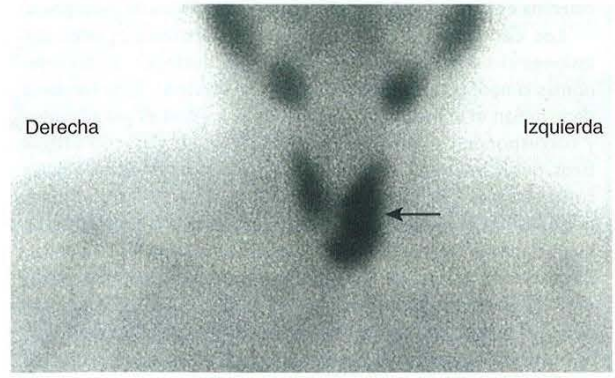


Figura 20.19 Gammagrafía con el radionúclido tecnecio 99 que demuestra un área de mayor captación, correspondiente a la glándula paratiroidea inferior izquierda *(flecha)*. El paciente presentaba un adenoma paratiroideo. La gammagrafía preoperatoria es útil para localizar y distinguir los adenomas de la hiperplasia paratiroidea, en la que más de una glándula tiene una captación aumentada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

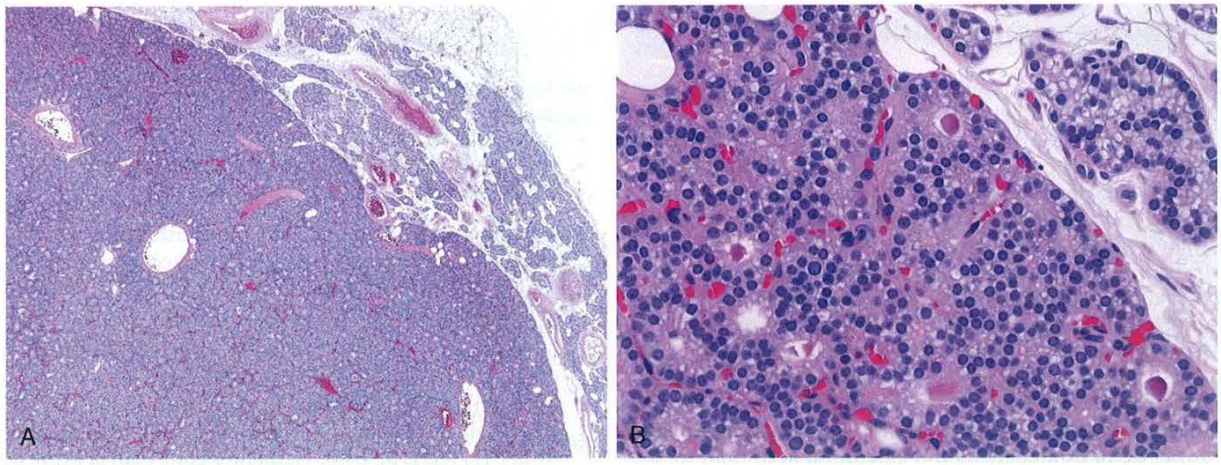


Figura 20.20 Adenoma de células principales paratiroideas. (A) En esta imagen de pequeño aumento, un adenoma hipercelular solitario se separa de la glándula residual normal en la *parte superior derecha.* (B) Imagen de gran aumento que muestra variación mínima en el tamaño nuclear y formación ocasional de folículos. *(Por cortesía de la Dra. Nicole Cipriani, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

por las elevadas concentraciones de calcio sérico. La mayoría de los adenomas paratiroideos pesan entre 0,5 y 5 g. Microscópicamente, los adenomas paratiroideos se componen predominantemente de células principales (fig. 20.20). Con frecuencia es visible una banda de tejido paratiroideo comprimido no neoplásico, generalmente separado por una cápsula fibrosa, en el borde del adenoma. Las células principales del adenoma son mayores y muestran un tamaño nuclear mayor que las células principales normales. No es infrecuente encontrar núcleos atípicos y pleomorfos dentro de los adenomas (la denominada **«atipia endocrina»**), si bien esto no debe ser considerado un criterio de malignidad. Las figuras de mitosis son infrecuentes. Contrariamente al parénquima paratiroideo normal, el tejido adiposo destaca poco dentro de los adenomas.

Normalmente, la hiperplasia paratiroidea es un proceso multiglandular. Sin embargo, en algunos casos, el aumento de tamaño puede ser solo aparente en una o dos de las glándulas, lo que complica la diferenciación entre hiperplasia y adenoma. Microscópicamente, el patrón que se observa con más frecuencia es una hiperplasia de las células principales, que afecta a las glándulas de una manera difusa y multinodular. Menos habitualmente, las células constitutivas contienen abundante citoplasma claro, debido a la acumulación de glucógeno –situación denominada hiperplasia de células claras–. Como en el caso de los adenomas, la grasa del estroma es muy poco evidente dentro de los focos de hiperplasia.

Los **carcinomas de glándula paratiroidea** pueden ser lesiones circunscritas que son difíciles de distinguir de los adenomas o neoplasias malignas claramente invasivas. Esos tumores determinan el aumento de tamaño de una glándula paratiroidea y corresponden a masas de color blanquecino-grisáceo irregulares, que, a veces, pesan más de 10 g. Normalmente, las células son uniformes y son similares a las de las glándulas paratiroideas normales. Se organizan en patrones nodulares o trabeculares. La masa tumoral suele estar rodeada por una cápsula fibrosa densa. En general, se acepta que **el diagnóstico de carcinoma basado en los aspectos citológicos no es fiable; la invasión de los tejidos circundantes y la presencia de metástasis son los únicos criterios definitivos.** En un tercio de los casos se produce la recidiva local, y en otro tercio, la diseminación a distancia.

Cambios morfológicos en otros órganos:

- Entre los **cambios esqueléticos** se encuentran la prominencia de los osteoclastos, que, a su vez, erosionan la matriz ósea y movilizan las sales de calcio, sobre todo en las metáfisis de los huesos tubulares largos. La reabsorción ósea se acompaña de actividad osteoblástica y formación de nuevas trabéculas óseas. En los casos más graves, la cortical se encuentra muy adelgazada, y la médula ósea contiene un aumento de la cantidad de tejido fibroso acompañado por focos de hemorragia y formación de quistes **(osteítis fibrosa quística)** (v. capítulo 21). Ocasionalmente, los agregados de osteoclastos, las células gigantes reactivas y los restos hemorrágicos forman masas que pueden confundirse con neoplasias (**tumores pardos** del hiperparatiroidismo).
- **Cambios renales.** La hipercalcemia inducida por la PTH favorece la formación de cálculos en las vías urinarias **(nefrolitiasis),** así como la calcificación del intersticio y de los túbulos renales **(nefrocalcinosis).**
- La **calcificación metastásica** secundaria y la hipercalcemia también pueden observarse en otras localizaciones, incluidos el estómago, los pulmones, el miocardio y los vasos sanguíneos.

Características clínicas

Normalmente, el hiperparatiroidismo primario es una enfermedad de adultos y es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres (proporción entre sexos prácticamente de 4:1). *La manifestación más frecuente del hiperparatiroidismo primario es un incremento de las concentraciones de calcio ionizado sérico.* El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de una *hipercalcemia clínicamente silente.* Otras afecciones también pueden producir hipercalcemia (tabla 20.4). La causa más

Tabla 20.4 Causas de hipercalcemia

Concentración de PTH aumentada	Concentración de PTH disminuida
Hiperparatiroidismo	Hipercalcemia por neoplasia
Primario (adenoma > hiperplasia)*	Metástasis osteolíticas
Secundario†	Relacionada con PTH-rP
Terciario†	Toxicidad por vitamina D
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Inmovilización
	Fármacos (diuréticos tiacídicos)
	Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis)

*El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia global.
†Los hiperparatiroidismos secundario y terciario se presentan con mayor frecuencia asociados a una insuficiencia renal progresiva.
PTH, hormona paratiroidea; *PTH-rP,* proteína relacionada con la PTH.

booksmedicos.org

frecuente de hipercalcemia con manifestaciones clínicas en adultos es el cáncer, que puede producir hipercalcemia por diversos mecanismos, incluidas la secreción de polipéptidos parecidos a la PTH y las metástasis óseas osteolíticas (v. capítulo 6). El pronóstico de los pacientes con hipercalcemia asociada a un proceso maligno es malo, porque a menudo se presenta en personas con cánceres avanzados. En aquellas con hipercalcemia causada por la hiperfunción de la glándula paratiroidea, las concentraciones de PTH sérica están inadecuadamente elevadas, mientras que son bajas o indetectables en los casos de hipercalcemia causada por enfermedades no paratiroideas, incluido un proceso maligno. Otras alteraciones analíticas referidas al exceso de PTH son la hipofosfatemia y un incremento en la excreción urinaria de calcio y fosfato.

Tradicionalmente, el hiperparatiroidismo primario se ha asociado a una constelación de síntomas, como *dolores óseos, cálculos renales, molestias abdominales y alteraciones psíquicas*. El dolor, secundario a las fracturas de huesos debilitados por la osteoporosis o la osteítis fibrosa quística y la formación de cálculos renales, con uropatía obstructiva, suele ser una de las manifestaciones más llamativas del hiperparatiroidismo primario. Dado que actualmente se mide el calcio sérico en la mayor parte de los pacientes que se realizan analíticas por otros procesos no relacionados, el hiperparatiroidismo se suele detectar en fases precoces de la evolución. Por tanto, muchas de las manifestaciones clínicas clásicas, sobre todo las referidas a los huesos y a la enfermedad renal, se observan con mucha menos frecuencia. Otros signos y síntomas que pueden hacer sospechar un hiperparatiroidismo son los siguientes:

- *Trastornos digestivos*, como estreñimiento, náuseas, úlceras pépticas, pancreatitis y cálculos biliares.
- *Alteraciones del sistema nervioso central*, como depresión, obnubilación y convulsiones.
- *Anomalías neuromusculares*, como debilidad e hipotonía.
- *Poliuria* y polidipsia secundaria.

Aunque algunas de estas alteraciones (p. ej., poliuria y debilidad muscular) se relacionan claramente con la hipercalcemia, se desconoce la fisiopatología de muchas de las otras manifestaciones.

Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario se produce por la reducción crónica de las concentraciones de calcio, en general como consecuencia de una insuficiencia renal, lo que se traduce en una hiperactividad compensadora de las glándulas paratiroideas. Los mecanismos por los cuales la insuficiencia renal crónica induce un hiperparatiroidismo secundario son complejos y no se comprenden completamente. La insuficiencia renal crónica se asocia a una reducción de la excreción de fosfato, que, a su vez, provoca hiperfosfatemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfato disminuyen directamente las de calcio. Además, la pérdida de la actividad α_1-hidroxilasa renal, que es precisa para la síntesis de la forma activa de la vitamina D, reduce la absorción intestinal del calcio (v. capítulo 8). Estas alteraciones producen una hipocalcemia crónica, que estimula la actividad de las glándulas paratiroideas.

MORFOLOGÍA

Las glándulas paratiroideas son hiperplásicas en el hiperparatiroidismo secundario. Al igual que en la hiperplasia primaria, el grado de agrandamiento glandular no es necesariamente simétrico. Microscópicamente, en el interior de las glándulas hiperplásicas se observa un aumento del número de células principales o células con citoplasma más abundante y claro **(células claras)**, con una distribución difusa o multinodular. La cantidad de adipocitos se encuentra disminuida. Los **cambios óseos** son similares a los observados en el hiperparatiroidismo primario y también pueden estar presentes. Puede identificarse **calcificación metastásica** en diversos tejidos.

Características clínicas

Generalmente, las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo secundario se encuentran dominadas por aquellas relacionadas con la insuficiencia renal crónica. Las anomalías óseas *(osteodistrofia renal)* y otros cambios asociados a un exceso de PTH son, por lo general, menos graves que los observados en el hiperparatiroidismo primario. La concentración sérica de calcio está casi dentro del rango de normalidad, debido a un incremento compensador de la concentración de PTH, que mantiene las cifras de calcio sérico. La calcificación metastásica de los vasos sanguíneos (secundaria a la hiperfosfatemia) puede, en ocasiones, producir un importante daño isquémico en la piel u otros órganos –un proceso denominado *calcifilaxia*–. En una minoría de pacientes, la actividad paratiroidea puede volverse autónoma y excesiva, con la consecuente hipercalcemia –un proceso a veces denominado *hiperparatiroidismo terciario*–. En ocasiones, es necesario realizar una paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo en estos pacientes.

RESUMEN

HIPERPARATIROIDISMO

- El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia asintomática.
- En la mayoría de los casos, el hiperparatiroidismo primario está producido por un adenoma paratiroideo esporádico y, con menor frecuencia, por una hiperplasia paratiroidea.
- Los adenomas paratiroideos son solitarios, mientras que la hiperplasia es un proceso típicamente multiglandular.
- Entre las manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo se encuentran la reabsorción ósea, la *osteítis fibrosa quística* y los *tumores pardos*. Entre los cambios renales está la nefrolitiasis (cálculos y nefrocalcinosis).
- La mayor parte de los casos de hiperparatiroidismo son silentes desde un punto de vista clínico por la detección precoz de la hipercalcemia en las analíticas rutinarias.
- El hiperparatiroidismo secundario se produce por una hipercalcemia, principalmente debida a una insuficiencia renal, y las glándulas paratiroideas están hiperplásicas.
- Las neoplasias son la causa más importante de hipercalcemia sintomática secundaria a metástasis osteolíticas o a liberación de proteína relacionada con la PTH por tumores no paratiroideos.

HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo es mucho menos frecuente que el hiperparatiroidismo. Sus principales causas son las siguientes:

- *Ablación quirúrgica:* la causa más frecuente es la extirpación no intencionada de las glándulas paratiroideas durante la tiroidectomía u otras disecciones quirúrgicas del cuello.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- *Ausencia congénita:* se presenta junto con la aplasia tímica (síndrome de Di George) y a defectos cardíacos, secundaria a deleciones del cromosoma 22q11.2 (v. capítulo 7).
- *Hipoparatiroidismo autoinmunitario:* se trata de un síndrome hereditario de insuficiencias poliglandulares que aparece como consecuencia de la presencia de autoanticuerpos frente a varios órganos endocrinos (glándulas paratiroideas, tiroidea y suprarrenales, y páncreas). Esta afección se debe a mutaciones en el gen *regulador autoinmunitario (AIRE),* que se describe con mayor detalle más adelante, en el contexto de la suprarrenalitis autoinmunitaria.

Las principales manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo son secundarias a la hipocalcemia. Los casos agudos (como se producen tras la ablación quirúrgica) se manifiestan con un *aumento de la irritabilidad neuromuscular* (hormigueos, espasmos musculares, muecas faciales y espasmo carpopedio mantenido o tetania), *arritmias cardíacas* y, en ocasiones, *hipertensión intracraneal* y *convulsiones*. Las manifestaciones del hipoparatiroidismo crónico incluyen cataratas, calcificación de los ganglios basales cerebrales y alteraciones dentales.

Páncreas endocrino

El páncreas endocrino está compuesto por los islotes de Langerhans, que contienen cuatro tipos celulares principales –células β, α, δ y PP (polipéptido pancreático)–. *La célula β produce la insulina,* que regula la utilización de la glucosa por los tejidos y reduce la glucemia, como se comenta en detalle al hablar de la diabetes; *la célula α secreta glucagón,* que aumenta la glucemia por su actividad glucogenolítica hepática; *la célula δ secreta somatostatina,* que suprime la liberación de insulina y glucagón; y *las células PP secretan el polipéptido pancreático,* que realiza diversos efectos sobre el aparato digestivo, como estimular la secreción de las enzimas gástricas e intestinales e inhibir la motilidad intestinal. La enfermedad más importante del páncreas endocrino es la diabetes mellitus, causada por una producción o acción deficiente de la insulina.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia. La hiperglucemia de la diabetes (habitualmente se omite el sufijo «mellitus») se debe a un defecto en la secreción o la acción de la insulina o, con más frecuencia, ambos procesos. La hiperglucemia crónica y las alteraciones metabólicas propias de la diabetes se suelen asociar a lesiones secundarias en múltiples sistemas orgánicos, sobre todo riñones, ojos, nervios y vasos. **En EE. UU., la diabetes es la principal causa de nefropatía terminal, aparición de ceguera en adultos y amputaciones no traumáticas de la extremidad inferior por la ateroesclerosis arterial.**

Según la American Diabetes Association, la diabetes afecta a más de 29 millones de adultos y niños (que corresponde a un 9,3% de la población) en EE. UU. y casi un tercio de ellos ignoran en este momento que presentan hiperglucemia. Cada año se diagnostican en EE. UU. unos 1,4 millones de casos nuevos de diabetes y existe una amplia variabilidad en la prevalencia entre los grupos étnicos. Por ejemplo, la prevalencia de diabetes entre los indios americanos y los nativos de Alaska es casi el doble que en los blancos. La vida cada vez más sedentaria y las malas costumbres alimentarias han contribuido a este aumento de la diabetes y la obesidad, que se ha llamado por algunos autores la *epidemia de la diabesidad.* Una sorprendente cifra de 86 millones de adultos norteamericanos tienen *prediabetes,* que se define como un *aumento de la concentración de azúcar en la sangre que no alcanza el criterio aceptado para un diagnóstico de diabetes certero* (se comenta a continuación); los pacientes prediabéticos presentan un riesgo alto de sufrir una diabetes franca.

Diagnóstico

La glucosa en la sangre se mantiene normalmente dentro un rango de valores muy estrecho, que suele oscilar entre 70 y 120 mg/dl. Según la American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), **los criterios diagnósticos de diabetes son:**

1. Glucosa plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, y/o
2. Glucosa plasmática medida al azar igual o superior a 200 mg/dl (en un paciente con los signos clásicos de hiperglucemia que se comentan más adelante), y/o
3. Glucosa plasmática a las 2 h en la prueba de tolerancia oral a la glucosa con una dosis de carga de 75 g igual o superior a 200 mg/dl, y/o
4. Concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1C) igual o superior al 6,5% (la hemoglobina glucosilada se analiza más en las complicaciones crónicas de la diabetes).

Todas las pruebas, salvo la determinación aleatoria de glucosa en la sangre en un paciente con signos de hiperglucemia clásicos, deben ser repetidas y confirmadas otro día. Es importante recordar que muchas situaciones agudas asociadas a estrés, como las infecciones graves, las quemaduras o los traumatismos, pueden provocar una hiperglucemia transitoria por la secreción de hormonas como las catecolaminas y el cortisol, que antagonizan los efectos de la insulina. El diagnóstico de la diabetes solo se puede realizar cuando persiste la hiperglucemia tras resolverse la enfermedad aguda.

Los trastornos de la tolerancia a la glucosa (prediabetes) se definen como:

1. Glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl («glucosa en ayunas alterada»), y/o
2. Glucosa plasmática a las 2 h en la prueba de tolerancia oral a la glucosa entre 140 y 199 mg/dl, y/o
3. Concentración de HbA1C entre 5,7 y 6,4%.

Hasta un 25% de los pacientes con alteraciones de la tolerancia a la glucosa acaban desarrollando una diabetes franca en los 5 años siguientes, y los factores de riesgo adicionales, como la obesidad o los antecedentes familiares, aumentan todavía más ese riesgo. Además, los pacientes prediabéticos tienen un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular.

Clasificación

Aunque todas las variantes de diabetes presentan la hiperglucemia como rasgo común, las causas que subyacen a la misma son muy variadas. Los sistemas de clasificación previos

booksmedicos.org

Tabla 20.5 Clasificación simplificada de la diabetes

1. *Diabetes de tipo 1*
   Destrucción de células β, que habitualmente produce una deficiencia absoluta de insulina
2. *Diabetes de tipo 2*
   Combinación de resistencia a la insulina y disfunción de las células β
3. *Defectos genéticos de la función de las células β*
   Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) (v. texto)
   Mutaciones del gen de la insulina
4. *Defectos genéticos en la acción de la insulina*
   Mutaciones del receptor de la insulina
5. *Defectos pancreáticos exocrinos*
   Pancreatitis crónica
   Pancreatectomía
   Fibrosis quística
   Hemocromatosis
6. *Endocrinopatías*
   Exceso de hormona del crecimiento (acromegalia)
   Síndrome de Cushing
   Hipertiroidismo
   Feocromocitoma
7. *Infecciones*
   Citomegalovirus
   Virus de Coxsackie B
   Rubéola congénita
8. *Fármacos*
   Glucocorticoides
   Hormonas tiroideas
   Agonistas β-adrenérgicos
9. *Diabetes gestacional*
   Diabetes asociada al embarazo

Modificado de Diagnosis and classification of diabetes mellitus (American Diabetes Association). *Diabetes Care* 37:S81-S90; 2014.

de esta enfermedad se basaban en el momento de aparición de la enfermedad o el tipo de tratamiento; por el contrario, los sistemas de clasificación etiológicos actuales reflejan un mejor conocimiento de la patogenia de cada variante (tabla 20.5). *La inmensa mayoría de los casos de diabetes se pueden incluir en uno de los dos grupos siguientes:*

- *La diabetes de tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la destrucción de las células β, con una carencia absoluta de insulina.* Representa aproximadamente un 5-10% de todos los casos y es el subtipo más frecuente entre los menores de 20 años.
- *La diabetes de tipo 2 se debe a una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada de las células β pancreáticas («deficiencia relativa de insulina»).* Aproximadamente un 90-95% de los diabéticos sufren este proceso y muchos de ellos tienen sobrepeso. Aunque clásicamente se ha considerado una enfermedad «de inicio adulto», la prevalencia de la diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes está aumentando a un ritmo alarmante por la creciente incidencia de obesidad en estos grupos de edad.

Diversas causas monogénicas y secundarias son responsables de los demás casos (se comentan más adelante). Es importante recordar que, combinadas, las variantes monogénica y secundaria de diabetes explican más de un 10% de las diabetes (de forma que en conjunto son más frecuentes que la de tipo 1). Un aspecto importante es que, aunque los principales tipos de diabetes se producen por mecanismos patógenos distintos, *las complicaciones oculares, renales, nerviosas y vasculares a largo plazo son las mismas y representan la principal causa de morbilidad y muerte.*

Fisiología normal de la insulina y homeostasis de la glucosa

Antes de describir la patogenia de los dos principales tipos de diabetes, se revisan brevemente la fisiología normal de la insulina y el metabolismo de la glucosa.

La homeostasis normal de la glucosa está estrechamente regulada por tres procesos interrelacionados: 1) producción de glucosa en el hígado; 2) captación de glucosa y utilización de la misma por tejidos periféricos, principalmente por el músculo esquelético, y 3) acciones de la insulina y de hormonas contrarreguladoras (especialmente, glucagón).

La principal función de la insulina es aumentar la velocidad de transporte de glucosa hacia el interior de ciertas células del cuerpo (fig. 20.21). Estas son las células musculares estriadas (incluidas las miocárdicas) y, en menor grado, los adipocitos, que representan, en conjunto, casi dos tercios del peso corporal total. La captación de glucosa en otros tejidos periféricos, más notablemente el cerebro, es dependiente de la insulina. En las células musculares, la glucosa se almacena en forma de glucógeno u oxidada para generar trifosfato de adenosina (ATP) y los productos metabólicos intermedios necesarios para el crecimiento celular. En el tejido adiposo, la glucosa se metaboliza a lípidos, que se almacenan como grasa. Aparte de promover la síntesis de lípidos (lipogenia), la insulina también inhibe la degradación de lípidos (lipólisis) en los adipocitos. De forma similar, la insulina promueve la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas, a la vez que inhibe la degradación proteica. Por tanto, los efectos metabólicos de la insulina pueden resumirse como anabólicos, con incremento de la síntesis y disminución de la degradación de glucógeno, lípidos y proteínas. Además de estos efectos metabólicos, la insulina tiene diversas funciones mitógenas, incluidas la iniciación de la síntesis de ADN de ciertas células, y la estimulación de su crecimiento y diferenciación.

La insulina reduce la producción de glucosa en el hígado. La insulina y el glucagón tienen efectos reguladores opuestos

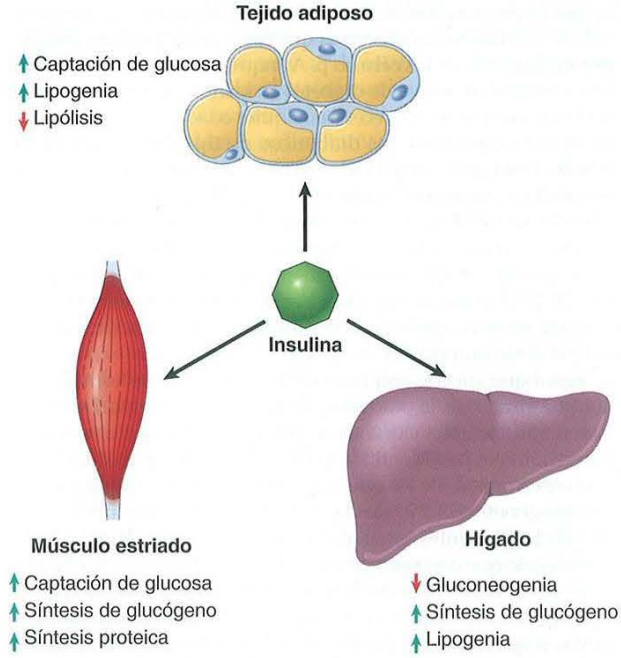


Figura 20.21 Acciones metabólicas de la insulina sobre el músculo estriado, el tejido adiposo y el hígado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en la homeostasis de la glucosa. Durante situaciones de *ayuno*, las concentraciones bajas de insulina y altas de glucagón facilitan la gluconeogenia y la glucogenólisis (degradación del glucógeno) hepáticas, a la vez que disminuye la síntesis de glucógeno, lo que previene la hipoglucemia. Por tanto, durante el *ayuno*, la concentración de glucosa plasmática está, principalmente, determinada por el aporte de glucosa hepática. Después de la ingesta, la concentración de insulina aumenta y la de glucagón disminuye en respuesta a una amplia sobrecarga de glucosa.

El estímulo más importante que desencadena la liberación de insulina por las células β pancreáticas es la propia glucosa. La ingesta de alimento oral provoca la secreción de múltiples hormonas, sobre todo las incretinas elaboradas por las células intestinales. Estas hormonas estimulan la secreción de insulina por las células β, al tiempo que reducen la secreción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico, fomentando la saciedad. El efecto de la incretina está notablemente atenuado en los diabéticos de tipo 2 y recuperar la función de las incretinas puede mejorar el control glucémico y hacer que el paciente pierda peso (porque recupera la sensación de saciedad). Estos hallazgos han permitido que se desarrollen nuevos fármacos para los diabéticos de tipo 2 que imitan las acciones de las incretinas y aumentan las concentraciones de las incretinas endógenas mediante el retraso de su degradación.

En los tejidos periféricos (músculo esquelético y tejido adiposo), la insulina secretada se une al *receptor de insulina*, con lo que se desencadenan una serie de respuestas intracelulares que promueven la captación de glucosa y la utilización de la glucosa posprandial, y de esta forma se mantiene la homeostasis de la glucosa. Las anomalías en diversos puntos a lo largo de esta compleja cascada de señalización, desde la síntesis hasta la liberación de insulina por las células β, hasta las interacciones con el receptor de insulina en los tejidos periféricos, pueden provocar un fenotipo diabético.

Patogenia de la diabetes de tipo 1

La diabetes de tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria en la que la destrucción de los islotes se debe, principalmente, a células inmunitarias efectoras que reaccionan frente a antígenos endógenos de las células β. Aunque la diabetes de tipo 1 es la forma más frecuente de diabetes en la infancia, es importante recordar que puede aparecer a cualquier edad. La supervivencia de la mayor parte de los diabéticos de tipo 1 depende de la insulina exógena; sin ella, desarrollan graves complicaciones metabólicas, como cetoacidosis y coma. Aunque la clínica de la diabetes de tipo 1 aparece de forma abrupta, se debe a un ataque autoinmunitario crónico sobre las células β del páncreas, que suele comenzar antes de que la enfermedad resulte evidente (fig. 20.22). Las manifestaciones clásicas de la enfermedad (como la cetoacidosis) aparecen en fases tardías de la evolución, cuando se han destruido más de un 90% de las células β.

Igual que sucede con la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias, la patogenia de la diabetes de tipo 1 implica factores ambientales y una susceptibilidad genética. Los estudios pangenómicos han identificado 20 locus de susceptibilidad para esta enfermedad, de los que la máxima asociación se encuentra con los genes del CPH de clase II (HLA-DR). Entre un 90 y un 95% de los pacientes con diabetes de tipo 1 tienen HLA-DR3 o 4 o ambos, lo que contrasta con un 40% de las personas normales, y un 40-50% de ellos son heterocigóticos para DR3/DR4, en contraste con el 5% de las personas normales. Sin embargo, cabe destacar que la mayor parte de las personas que heredan estos alelos no sufren la enfermedad, lo que indica que estos genes contribuyen a su desarrollo, pero no la causan por sí mismos.

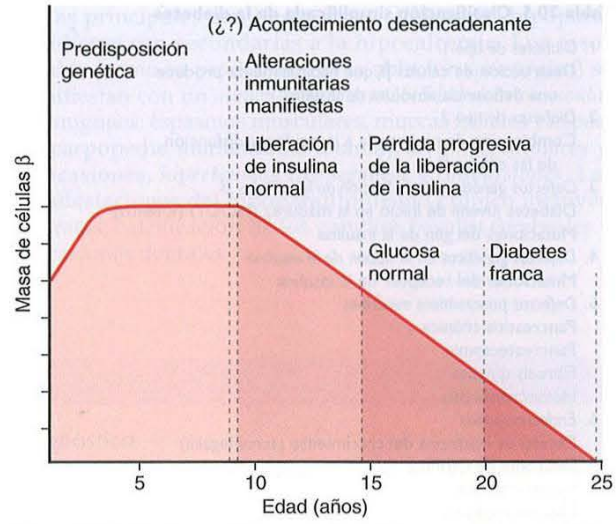


Figura 20.22 Estadios en el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 1. Los estadios se enumeran de izquierda a derecha; la masa hipotética de células β se muestra en función de la edad. *(Tomado de Eisenbarth GE: Type 1 diabetes—a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986.)*

Varios genes distintos del HLA aumentan también la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1, como los polimorfismos del gen que codifica la propia insulina, además de *CTLA4* y *PTPN22*. Como se ha comentado en el capítulo 5, CTLA-4 es un receptor inhibidor de los linfocitos T y PTPN-22 es una fosfatasa de la proteína tirosina y se cree que ambos inhiben las respuestas de los linfocitos T, de forma que cabe esperar que los polimorfismos que interfieren en la actividad funcional permiten que se produzca una activación excesiva de los linfocitos T. Los polimorfismos del gen de la *insulina* pueden reducir su expresión en el timo, de forma que disminuyen la eliminación de los linfocitos T reactivos frente a esta proteína propia (v. capítulo 5).

Evidencias adicionales sugieren que los factores ambientales, sobre todo las infecciones, participan en la diabetes de tipo 1. Se ha propuesto que varios virus (parotiditis, rubéola y Coxsackie B, sobre todo) pueden ser estímulos iniciantes, quizá porque algunos antígenos víricos se parecen a los antígenos de las células β y provocan una lesión accidental de los islotes, aunque esta teoría no se ha demostrado por completo. Los avances más recientes sobre la aportación ambiental a la patogenia de la diabetes de tipo 1 proceden de los estudios sobre la flora humana. Los estudios en niños diabéticos han demostrado una «disbiosis intestinal» (cambios en la composición de la flora comensal), con reducción de la diversidad de la misma y una menor abundancia de algunas especies bacterianas durante la progresión del estadio subclínico de la enfermedad al clínico. No está claro si este fenómeno es causa o consecuencia de la hiperglucemia.

La alteración inmunitaria fundamental en la diabetes de tipo 1 es la falta de autotolerancia de los linfocitos T específicos frente a los antígenos de las células β. Esta falta de tolerancia puede deberse a alguna combinación de delección clonal defectuosa de los linfocitos T autorreactivos en el timo y alteraciones de los linfocitos T reguladores (Treg), que normalmente atenúan las respuestas de linfocitos T efectores (v. capítulo 5). Una consecuencia de esta pérdida de la autotolerancia es la aparición de **autoanticuerpos** frente a diversos antígenos de las células β, incluida la insulina y la enzima de la célula β ácido glutámico descarboxilasa, que se detectan en la sangre de un 70-80% de los pacientes. En los casos raros en los que se han analizado los islotes pancreáticos en las fases

booksmedicos.org

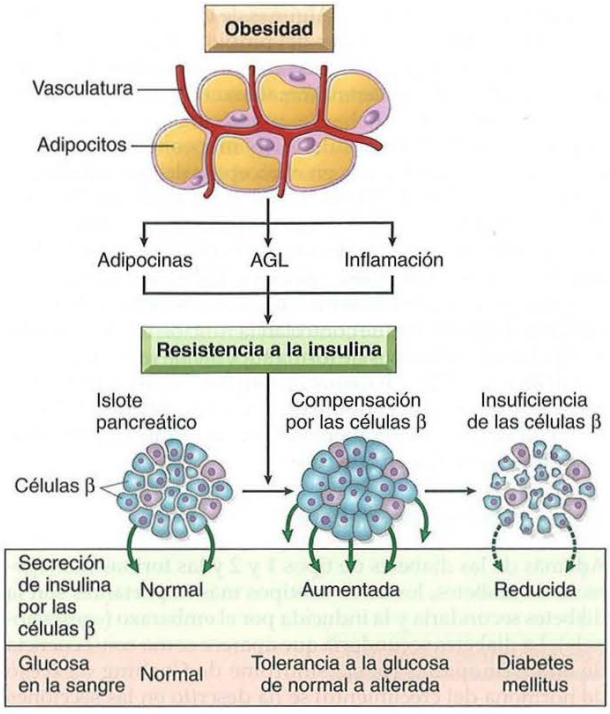


Figura 20.23 Desarrollo de la diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina asociada a la obesidad es inducida por las adipocinas, los ácidos grasos libres (AGL) y la inflamación crónica en el tejido adiposo. Las células β pancreáticas compensan la resistencia a la insulina aumentando la secreción de esta sustancia. Sin embargo, en un momento determinado esta compensación por las células β se sigue de una insuficiencia de las mismas, con aparición de diabetes. *(Reproducido con autorización a partir de Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β-cell failure.* J Clin Invest *116:1756, 2006.)*

precoces de la enfermedad, los islotes muestran necrosis de las células β e infiltración linfocítica (la denominada «insulitis», descrita más adelante).

Patogenia de la diabetes de tipo 2

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad compleja multifactorial y heterogénea en la que están implicadas interacciones entre los factores genéticos y ambientales de riesgo, e inflamatorios. A diferencia de lo que sucede en la diabetes de tipo 1, no existen evidencias de una base autoinmunitaria. **Los dos defectos que caracterizan a la diabetes de tipo 2 son: 1) una menor capacidad de respuesta a la insulina de los tejidos periféricos (resistencia a la insulina), y 2) una disfunción de las células β que se traduce en una secreción inadecuada de insulina a pesar de la resistencia a la misma y la hiperglucemia** (fig. 20.23). La resistencia a la insulina antecede al desarrollo de la hiperglucemia y suele asociarse a una hiperfunción compensadora de las células β con una hiperinsulinemia en los estadios evolutivos precoces de la diabetes.

Los factores ambientales, como el sedentarismo y los hábitos dietéticos, tienen un indudable papel, como se describe en el siguiente análisis sobre la asociación a la obesidad. Los factores genéticos también están implicados, como se demuestra por una concordancia de entre el 80 y el 90% en gemelos monocigóticos, que es incluso superior a la encontrada en la diabetes de tipo 1 (aproximadamente una concordancia del 50% en los gemelos), lo que indica que el componente genético puede ser incluso más importante en la diabetes de tipo 2. Recientes estudios de asociación pangenómica han aportado todavía más evidencias sobre la base genética de este proceso, porque se han reconocido docenas de locus de susceptibilidad que se llaman *genes diabetógenos*. Sin embargo, a diferencia de la diabetes de tipo 1, la enfermedad no se relaciona con los genes implicados en la tolerancia y la regulación inmunitaria (p. ej., *HLA, CTLA4*).

Resistencia a la insulina

La *resistencia a la insulina* se define como la falta de respuesta normal a la insulina de los tejidos diana. El hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo son los principales tejidos en los que se manifiesta la resistencia a la insulina, en forma de:

- Incapacidad de inhibir la producción endógena de glucosa (gluconeogenia) en el hígado, lo que contribuye a una glucemia alta en ayunas.
- Una captación anormalmente baja de glucosa y poca síntesis de glucógeno en el músculo esquelético tras una ingesta, lo que contribuye al aumento de la glucemia tras la misma.
- Incapacidad de inhibir lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, con el consiguiente aumento de la concentración de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que agravan la situación de resistencia a la insulina, como se verá.

Obesidad y resistencia a la insulina

Pocos factores tienen un papel tan importante en la resistencia a la insulina como la obesidad. Desde hace décadas se reconoce la relación entre la diabetes de tipo 2 y la obesidad, y la obesidad visceral es más frecuente en la mayor parte de los pacientes diabéticos. La resistencia a la insulina aparece incluso en la obesidad simple no asociada a hiperglucemia, lo que indica un trastorno fundamental en la vía de transmisión de señales de la insulina en las situaciones de exceso de grasa. El término *síndrome metabólico* se ha empleado para una constelación de hallazgos en los que predomina la obesidad visceral y que se acompaña de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión y alteraciones del perfil lipídico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen alto riesgo de sufrir una diabetes de tipo 2.

La sensibilidad a la insulina no solo depende de la cantidad absoluta de grasa corporal, sino de la distribución de la misma: la obesidad central (grasa abdominal) tiene más probabilidad de asociarse a resistencia a la insulina que la periférica (glútea/subcutánea). *La obesidad puede influir negativamente sobre la sensibilidad a la insulina por múltiples vías* (v. fig. 20.23):

- *Exceso de AGL.* Los estudios transversales han demostrado una correlación inversa entre las concentraciones de AGL en ayunas y la sensibilidad a la insulina. Las concentraciones de triglicéridos intracelulares suelen estar muy aumentadas en el hígado y el músculo de las personas obesas, posiblemente porque el exceso de AGL circulantes es captado por estos órganos. El tejido adiposo central es más «lipolítico» que el periférico, lo que podría explicar el efecto especialmente pernicioso de la grasa de distribución central. Los triglicéridos intracelulares y los productos del metabolismo de los ácidos grasos son inhibidores potentes de las vías de transmisión de señales de la insulina y dan lugar a una resistencia adquirida a la misma.
- *Adipocinas.* El tejido adiposo no es un mero depósito pasivo de grasa, sino que se trata de un órgano endocrino que libera hormonas en respuesta a cambios en el estado metabólico. Se han identificado diversas proteínas que se secretan hacia la circulación sistémica por el tejido adiposo y que se denominan en conjunto *adipocinas* (o *citocinas adiposas*). Algunas fomentan la hiperglucemia y otras (como la leptina y la adiponectina) reducen la glucemia en parte porque aumentan la sensibilidad a la insulina de los tejidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

periféricos. Las concentraciones de adiponectina están reducidas en la obesidad y contribuyen así a la resistencia a la insulina.

- *Inflamación.* Durante los últimos años, la inflamación se ha convertido en un importante factor dentro de la patogenia de la diabetes de tipo 2. Se sabe que un entorno inflamatorio permisivo (mediado por las citocinas proinflamatorias secretadas en respuesta al exceso de nutrientes, como los AGL) produce resistencia a la insulina periférica y disfunción de las células β (se comenta más adelante). El exceso de AGL dentro de los macrófagos y las células β puede activar el *inflamasoma,* un complejo de múltiples proteínas citoplásmicas que permite la secreción de la citocina interleucina (IL) 1β (v. capítulo 5). La IL-1β estimula la secreción de otras citocinas proinflamatorias en los macrófagos, los islotes y otras células y la IL-1, entre otras citocinas, aumenta la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. Por tanto, el exceso de AGL puede dificultar la transmisión de señales por la insulina de forma tanto directa como indirecta mediante la secreción de citocinas.

Disfunción de las células β

Aunque la resistencia a la insulina puede alterar la tolerancia a la glucosa, **la disfunción de las células β es un componente esencial para la aparición de una diabetes franca.** En realidad, en las fases precoces del proceso patológico la función de las células β aumenta en la mayor parte de los pacientes con diabetes de tipo 2, principalmente como medida compensadora para contrarrestar la resistencia a la insulina y mantener la euglucemia. Sin embargo, al final las células β no consiguen adaptarse a las exigencias a largo plazo de la resistencia periférica a la insulina y el estado hiperinsulinémico da paso a un estado de deficiencia relativa de insulina.

Entre los mecanismos que se han implicado como causa de la disfunción de las células β en la diabetes de tipo 2 destacan:

- Exceso de ácidos grasos libres que compromete la función de las células β y atenúa la liberación de insulina *(lipotoxicidad).*
- Hiperglucemia crónica *(glucotoxicidad).*
- *Efecto incretina* anormal, que determina una menor secreción de las hormonas que fomentan la liberación de insulina (comentado anteriormente).
- Sustitución por amiloide de los islotes, que se describe en más del 90% de los islotes de los diabéticos (v. «Morfología»). No está claro si el amiloide es la causa de la «quema» de las células β o su consecuencia.
- Polimorfismos asociados a un aumento del riesgo de diabetes de tipo 2 a lo largo de la vida en los genes que controlan la secreción de insulina.

Formas monogénicas de diabetes

Las diabetes de tipos 1 y 2 son genéticamente complejas y, a pesar de su asociación con varios locus de susceptibilidad, no hay ningún defecto monogénico (mutación) que pueda explicar la predisposición a presentar estas enfermedades. Por el contrario, las formas monogénicas de diabetes (v. tabla 20.5) son ejemplos poco frecuentes de diabetes que se presentan como consecuencia de las mutaciones con pérdida de función dentro de un solo gen. Las *causas monogénicas de la diabetes* son defectos primarios de la función de las células β y de la transmisión de señales del receptor de la insulina. La diabetes monogénica puede clasificarse en función de la edad de aparición en *diabetes congénita de inicio precoz* (debuta en el período neonatal) y *diabetes juvenil de inicio en la madurez* (MODY), que se desarrolla después del período neonatal, aunque en general antes de los 25 años. Algunas de las causas de diabetes congénita son las mutaciones del propio gen de la insulina y las mutaciones en el ADN mitocondrial que producen un síndrome de diabetes de herencia materna con sordera bilateral (el patrón materno de herencia es una característica imprescindible de las mutaciones del ADN mitocondrial). Algunos casos raros de mutaciones en el receptor de la insulina que afectan a la síntesis del mismo, la unión a la insulina o la transducción distal de las señales pueden producir una resistencia a la insulina grave asociada a hiperinsulinemia (por la falta de inhibición por retroalimentación) y diabetes congénita. Por el contrario, la MODY se debe a mutaciones en los genes que codifican los factores que controlan la función de las células β (v. tabla 20.5) y, al menos de forma superficial, se suele parecer a la diabetes de tipo 2 habitual en muchos rasgos clínicos. Por eso, no resulta sorprendente que el diagnóstico de MODY pase con frecuencia desapercibido en individuos que tienen una mutación patógena de base.

Otros subtipos de diabetes

Además de las diabetes de tipos 1 y 2 y las formas monogénicas de diabetes, los otros subtipos más importantes son la diabetes secundaria y la inducida por el embarazo («gestacional»). La diabetes secundaria que aparece como consecuencia de endocrinopatías (p. ej., síndrome de Cushing o exceso de hormona del crecimiento) se ha descrito en las secciones correspondientes de este capítulo. A continuación, se analiza de forma breve una forma de diabetes secundaria que aparece como consecuencia de una serie de enfermedades crónicas del páncreas exocrino (diabetes «pancreatógena») y un subtipo importante que se llama diabetes gestacional.

- *Diabetes gestacional.* Aproximadamente un 5% de las gestaciones que suceden en EE. UU. se complican por una hiperglucemia. La gestación es un estado «diabetógeno» en el que el medio ambiente hormonal existente favorece un estado de resistencia a la insulina. En algunas gestantes euglucémicas, esta situación puede producir la diabetes gestacional. Las mujeres con una diabetes pregestacional (es decir, que padecen una hiperglucemia en el período previo a la concepción) tienen un aumento del riesgo de muerte fetal antes del parto y malformaciones congénitas fetales (v. capítulo 7). Por tanto, es preciso un control estrecho de la glucemia durante la fase temprana de la gestación para prevenir las malformaciones congénitas y en los últimos trimestres para prevenir el crecimiento excesivo del feto (macrosomía). Esta ocurre porque la hiperglucemia materna puede inducir la secreción compensadora de factores de crecimiento parecidos a la insulina en el feto. La mayor parte de las gestantes que sufren una diabetes gestacional necesitan insulina para controlar la glucemia. La diabetes gestacional se resuelve típicamente tras el parto, pero existe un elevado riesgo de desarrollar una diabetes franca en los 10 años siguientes (máximo durante los 5 primeros tras el parto), tras los cuales el riesgo de diabetes se normaliza en los valores propios de las mujeres sin antecedentes de diabetes gestacional.
- La *diabetes pancreatógena* se define como una hiperglucemia que aparece como consecuencia de un trastorno del páncreas exocrino (v. tabla 20.5). La diabetes pancreatógena es heterogénea y las causas asociadas van desde la fibrosis quística al adenocarcinoma de páncreas, pasando por la pancreatitis crónica. De hecho, las evidencias indican que aproximadamente un 1% de las diabetes de nueva aparición en ancianos son manifestación de un adenocarcinoma de páncreas oculto.

booksmedicos.org

Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes

Es difícil resumir las presentaciones clínicas de la diabetes mellitus. Analizaremos la presentación inicial o el modo de diagnóstico más frecuente en cada uno de los dos subtipos más importantes y luego abordaremos las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes.

Presentación inicial

En los primeros 1-2 años después de la manifestación de una diabetes de tipo 1 franca (que se denomina *período de luna de miel*), las necesidades de insulina exógena son mínimas por la secreción de insulina residual, pero al final se agota la reserva de células β y la insulina exógena se hace esencial para controlar la hiperglucemia. Aunque la destrucción de las células β ocurre de forma gradual, la transición desde el trastorno de la tolerancia a la glucosa a la diabetes franca puede ser abrupta, antecedida por un episodio que aumente las necesidades de insulina, como una infección. La aparición de la diabetes se caracteriza por *poliuria, polidipsia* y *polifagia* (que se denomina *tríada clásica de la diabetes*) y, en los casos graves, *cetoacidosis*, todas ellas consecuencia de las alteraciones metabólicas (fig. 20.24).

Dado que la insulina es una hormona anabólica fundamental, su deficiencia tiene efectos generalizados. La asimilación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo disminuye de forma abrupta o desaparece por completo. Se detiene el almacenamiento de glucógeno en el hígado y el músculo y

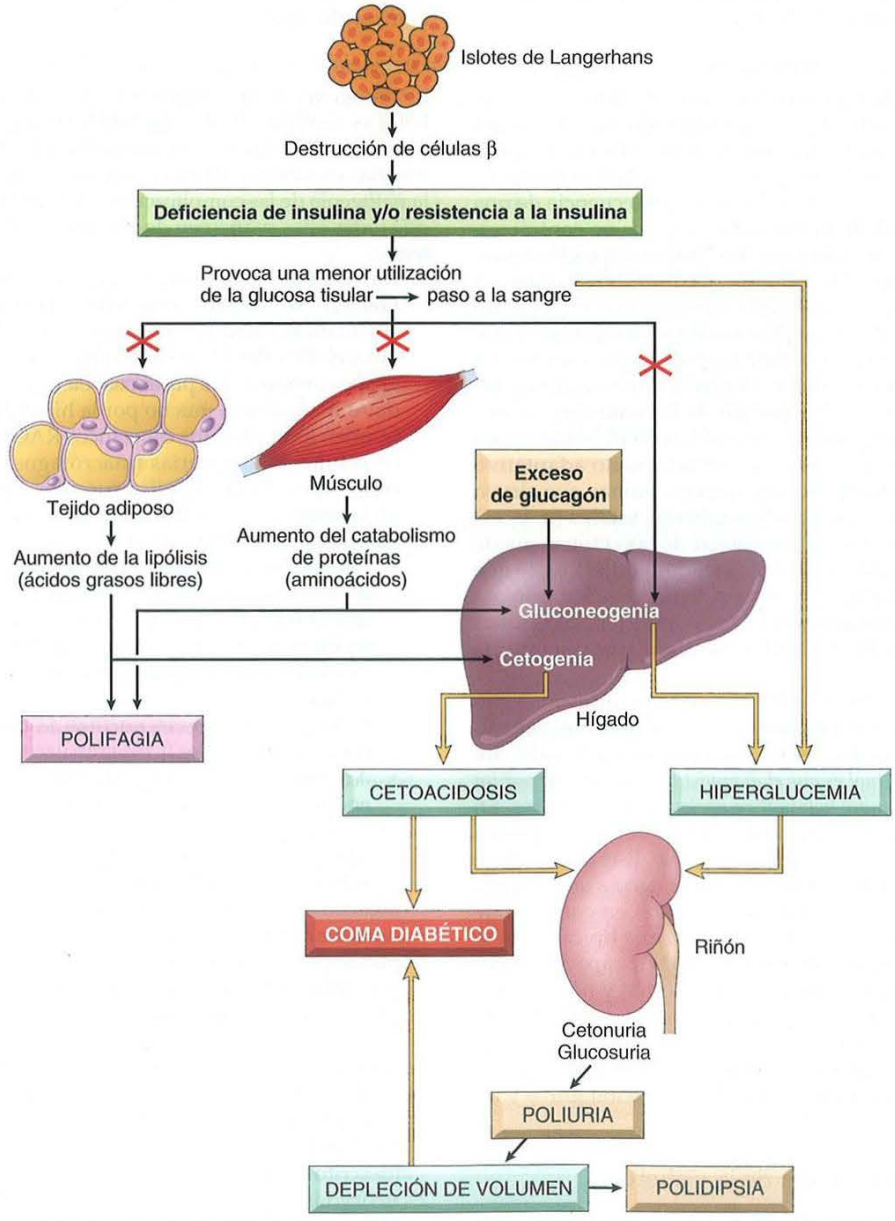


Figura 20.24 Secuencia de las alteraciones metabólicas que producen el coma diabético en la diabetes mellitus de tipo 1. La deficiencia absoluta de insulina produce un estado catabólico, que evoluciona a cetoacidosis y depleción de volumen grave. Estos trastornos se asocian a un compromiso del sistema nervioso central suficiente como para provocar un coma e incluso la muerte si no se aplica tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se agotan las reservas por glucogenólisis. La hiperglucemia consiguiente supera el umbral renal para la reabsorción y se produce glucosuria. Esta induce una diuresis osmótica y poliuria, con pérdida de agua y electrólitos. La pérdida renal de agua combinada con la hiperosmolaridad por aumento de la glucemia agota el agua intracelular, estimulando los osmorreceptores encefálicos. Esta secuencia de acontecimientos genera una intensa sed (polidipsia). La deficiencia de insulina provoca el catabolismo de las proteínas y la grasa. Los aminoácidos gluconeogénicos producidos mediante proteólisis son captados por el hígado y se usan como ladrillos para la síntesis de glucosa. El catabolismo de las proteínas y las grasas genera un equilibrio energético negativo, lo que aumenta el apetito (polifagia) y esto completa la tríada clásica. A pesar del aumento de apetito, predominan los efectos catabólicos y el paciente pierde peso y desarrolla debilidad muscular. *La combinación de polifagia y pérdida de peso resulta paradójica y debe hacer sospechar siempre una diabetes.*

Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico

En los diabéticos de tipo 1, las desviaciones importantes de la dieta normal, la actividad física exagerada, las infecciones y cualquier otro tipo de estrés pueden empeorar el desequilibrio metabólico, con la consiguiente *cetoacidosis diabética. La glucemia suele ser de 500-700 mg/dl* como consecuencia de una deficiencia absoluta de insulina y los efectos no contrarrestados de las hormonas reguladoras (adrenalina, glucagón). La notable hiperglucemia produce una diuresis osmótica y la deshidratación propia del estado cetoacidótico. El segundo efecto fundamental es la activación de la maquinaria cetógena. La deficiencia de insulina activa la lipasa sensible a hormonas, con la consiguiente degradación excesiva de los depósitos adiposos, con aumento de las concentraciones de AGL, que posteriormente se oxidan en el hígado para generar cetonas. La cetogenia es un fenómeno adaptativo en las épocas de ayuno, porque genera cetonas que sirven como fuente de energía para los órganos vitales (p. ej., el encéfalo). La velocidad de formación de las cetonas puede superar la velocidad de uso por los tejidos periféricos, lo que se traduce en cetonemia y cetonuria. Si la excreción urinaria de cetonas se compromete por la deshidratación, las cetonas que se acumulan reducen el pH de la sangre y ocasionan una acidosis metabólica.

La diabetes de tipo 2 también puede manifestarse con poliuria y polidipsia. En algunos casos, los pacientes consultan por una debilidad o pérdida de peso no explicadas. *Sin embargo, lo más habitual es que el diagnóstico se establezca por un análisis de orina o sangre habitual en pacientes asintomáticos.* En el estado descompensado, los diabéticos de tipo 2 pueden desarrollar un *coma hiperosmolar no cetósico.* Este síndrome se produce por la deshidratación grave secundaria a una diuresis osmótica mantenida y la pérdida de orina en contexto de una hiperglucemia crónica. El individuo que típicamente lo presenta es un anciano diabético que está discapacitado por un accidente cerebrovascular o una infección y no consigue mantener una ingesta de agua adecuada. La ausencia de cetoacidosis y los síntomas de la misma (náuseas, vómitos, dificultad respiratoria) retrasan el reconocimiento de la grave situación hasta que aparece una deshidratación grave y un coma.

Complicaciones crónicas de la diabetes

La morbilidad asociada a la diabetes mantenida de cualquier tipo es consecuencia de las complicaciones crónicas de la hiperglucemia y las lesiones que ocasiona en las arterias de mediano y gran calibre (enfermedad macrovascular diabética) y en los pequeños vasos (enfermedad microvascular diabética). La enfermedad macrovascular provoca una ateroesclerosis acelerada en los diabéticos, con aumento de la frecuencia de infartos de miocardio, accidente cerebrovascular e isquemia de las extremidades inferiores. Los efectos de la enfermedad microvascular son más graves en la retina, los riñones y los nervios periféricos, que sufren una retinopatía, una nefropatía y una neuropatía diabética, respectivamente (fig. 20.25). A continuación, se describen los datos anatomopatológicos en esos tejidos y sus consecuencias clínicas. La variabilidad entre pacientes es extrema con respecto al tiempo de inicio de esas complicaciones, su gravedad y el órgano u órganos concretos afectados. El inicio puede retrasarse en personas con un control estricto de su diabetes (de ahí la necesidad de controlar de forma estrecha la hiperglucemia).

Patogenia de las complicaciones crónicas de la diabetes

La patogenia de las complicaciones a largo plazo de la diabetes es multifactorial, si bien la hiperglucemia persistente (glucotoxicidad) parece ser un mediador clave. Hay al menos tres vías metabólicas distintas que parecen estar implicadas en la patogenia de las complicaciones a largo plazo y es probable que todas ellas participen de forma específica en función del tejido.

1. *Formación de productos finales de la glucación avanzada (AGE).* Los AGE se forman como consecuencia de reacciones no enzimáticas entre los precursores derivados de la glucosa intracelular (glioxal, metilglioxal y 3-desoxiglucosona) y los grupos amino de las proteínas. La velocidad de formación de AGE se acelera mucho por la hiperglucemia. Los AGE se unen a un receptor específico (RAGE), que se expresa en células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T), el endotelio y el músculo liso vascular. Los efectos nocivos de la señalización AGE-RAGE dentro del compartimento vascular son los siguientes:
   - Liberación de citocinas y factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento transformador β (TGF-β), que conduce al depósito de un exceso de material de membrana basal, y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), implicado en la retinopatía diabética (v. más adelante).
   - Producción de *especies reactivas del oxígeno (ERO)* en las células endoteliales.
   - Aumento de la *actividad procoagulante* en las células endoteliales y en los macrófagos.
   - Aumento de la *proliferación de las células del músculo liso vascular y de la síntesis de matriz extracelular.*

   Además de los efectos mediados por el receptor, *los AGE pueden dar reacciones cruzadas directamente con las proteínas de la matriz extracelular.* Estas proteínas reticuladas con AGE pueden atrapar otras proteínas plasmáticas o intersticiales; por ejemplo, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) quedan atrapadas dentro de las paredes de los grandes vasos modificados por los AGE, con lo que la ateroesclerosis se acelera (v. capítulo 10), mientras que la albúmina puede quedar atrapada dentro de las paredes capilares, lo que responsable, en parte, del engrosamiento de la membrana basal que es característico de la microangiopatía diabética (descrito más adelante).
2. *Activación de la proteína cinasa C* (PKC). La activación de la PKC intracelular por los iones calcio y el segundo mensajero diacilglicerol (DAG) actúa como una importante vía

booksmedicos.org

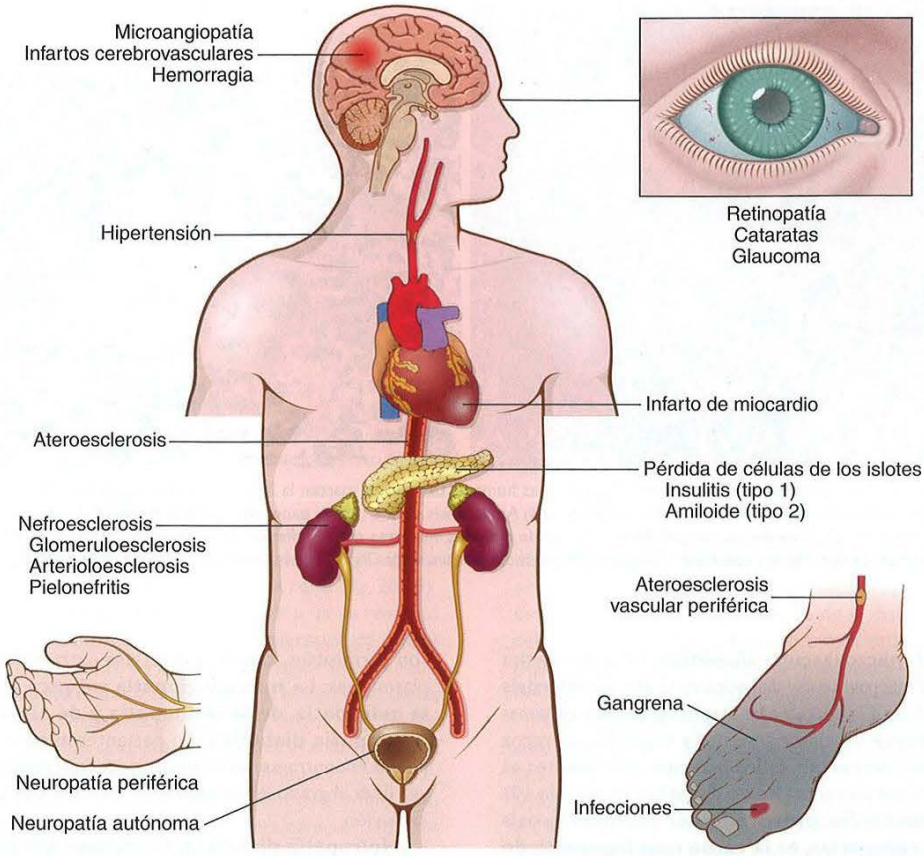


Figura 20.25 Complicaciones a largo plazo de la diabetes.

de transducción de la señal en muchos sistemas celulares. La hiperglucemia intracelular puede estimular la síntesis *de novo* de DAG a partir de los intermedios glucolíticos y, por tanto, provocar la activación de la PKC. Los efectos distales de la activación de PKC son numerosos y entre ellos están la producción de *moléculas proangiógenas,* como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), implicado en la neovascularización que se observa en la retinopatía diabética y en las moléculas profibrogénicas como el factor de crecimiento transformador β, con lo que aumenta el depósito de matriz extracelular y el material de membrana basal.

3. *Trastornos en las vías de los polioles.* En algunos tejidos que no necesitan insulina para el transporte de glucosa (p. ej., nervios, cristalino, riñones y vasos sanguíneos), la hiperglucemia provoca el aumento de la glucosa intracelular, que, a continuación, es metabolizada por la enzima aldosa reductasa a sorbitol, un poliol, y, finalmente, a fructosa, en una reacción que utiliza la forma reducida de nicotinamida dinucleótido fosfato (NADPH) como cofactor. La enzima glutatión reductasa también necesita NADPH para provocar una reacción en la que se regenera el glutatión reducido (GSH). Como se describe en el capítulo 2, el GSH es uno de los mecanismos antioxidantes importantes en la célula y las reducciones de GSH aumentarán la susceptibilidad celular al *estrés oxidativo.* En las neuronas, la hiperglucemia persistente parece ser una causa subyacente principal de la neuropatía diabética *(neurotoxicidad por glucosa).*

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos más importantes se relacionan con las múltiples complicaciones sistémicas tardías de la diabetes. Estos cambios se ven tanto en la diabetes de tipo 1 como en la de tipo 2 (v. fig. 20.25).

Páncreas. Las lesiones del páncreas son inconstantes. Puede haber una o más de las siguientes alteraciones:

- **Reducción del número y del tamaño de los islotes.** Este cambio se ve más a menudo en la diabetes de tipo 1, en particular cuando la enfermedad avanza con rapidez. La mayoría de los islotes son pequeños y poco evidentes, y no se detectan con facilidad.
- **Infiltrados leucocíticos en los islotes** (insulitis) constituidos principalmente por linfocitos T (fig. 20.26A). Se encuentran con más frecuencia en la diabetes de tipo 1 en el momento de presentación clínica.
- **Depósitos de amiloide en los islotes en la diabetes de tipo 2,** que comienzan alrededor de los capilares y entre las células. En estadios avanzados, los islotes quedan obliterados casi por completo (fig. 20.26B). Puede aparecer también fibrosis. Se pueden encontrar lesiones parecidas en ancianos no diabéticos, en apariencia como rasgo de envejecimiento normal.
- **Un incremento del número y del tamaño de los islotes es especialmente característico de los recién nacidos no diabéticos de madres diabéticas.** Presumiblemente, los islotes fetales sufren una hiperplasia en respuesta a la hiperglucemia materna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

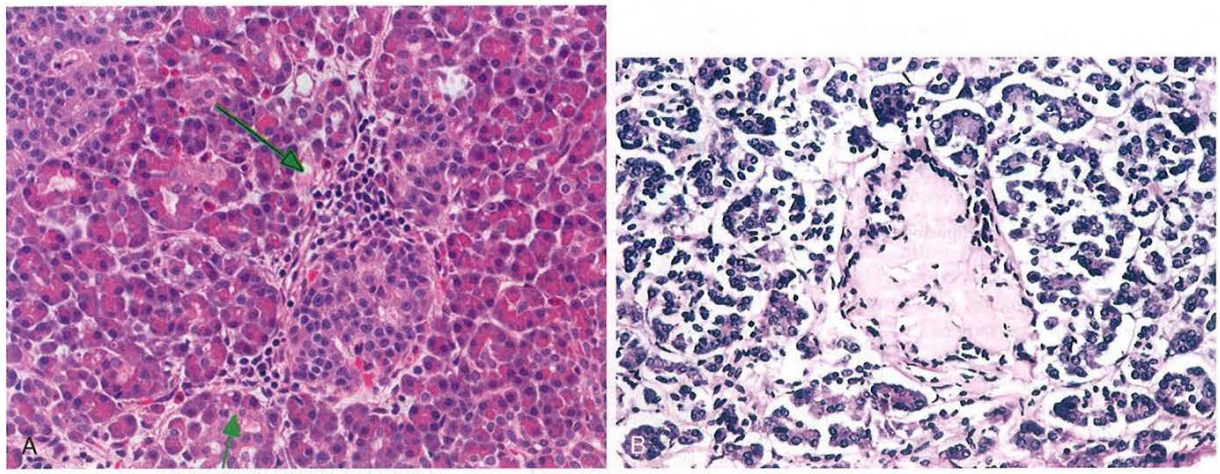


Figura 20.26 (A) Insulitis autoinmunitaria en un explante de páncreas humano. Las *flechas* marcan la inflamación que rodea los islotes de Langerhans, mientras que las demás estructuras acinares son básicamente normales. (B) Amiloidosis de los islotes pancreáticos en la diabetes de tipo 2. Es típico observar la amiloidosis en fases avanzadas de la evolución natural de esta forma de diabetes, mientras que la inflamación del islote está presente en estadios anteriores. *(A, microfotografía cedida por la Dra. Martha Campbell-Thompson, JDRF Network for Pancreatic Organ Donors, University of Florida, Gainesville, Florida.)*

Enfermedad macrovascular diabética. La característica de la enfermedad macrovascular diabética es la **ateroesclerosis acelerada** que afecta a la aorta y a las arterias grandes y de tamaño medio. Exceptuando su mayor gravedad y su edad más precoz de comienzo, la ateroesclerosis en los pacientes con diabetes es indistinguible de la que presentan los no diabéticos (v. capítulo 10). **El infarto de miocardio, provocado por ateroesclerosis de las arterias coronarias, es la causa más frecuente de muerte en los diabéticos.** De forma significativa, es casi tan frecuente en mujeres diabéticas como en hombres diabéticos. Por el contrario, el infarto de miocardio es infrecuente en mujeres no diabéticas en edad fértil. La **gangrena de las extremidades inferiores,** como resultado de la enfermedad vascular avanzada, es alrededor de 100 veces más frecuente en los diabéticos que en la población general. Las grandes arterias renales también están afectadas por ateroesclerosis grave, pero el efecto más dañino de la diabetes sobre los riñones se encuentra en los glomérulos y en la microcirculación; se describe más adelante.

La **arterioloesclerosis hialina,** la lesión vascular asociada a hipertensión (v. capítulos 10 y 14), es más prevalente y más grave en diabéticos que en no diabéticos, pero no es específica de la diabetes y también se observa en pacientes ancianos no diabéticos sin hipertensión. Representa un engrosamiento amorfo y hialino de la pared de las arteriolas, que produce estrechamiento de la luz (fig. 20.27). Como es esperable, en diabéticos se relaciona no solo con la duración de la enfermedad sino también con la presencia o ausencia de hipertensión.

Microangiopatía diabética. Una de las características morfológicas más compatible con la diabetes es el **engrosamiento difuso de las membranas basales.** Este es más evidente en los capilares de la piel, en el músculo esquelético, en la retina, y en los glomérulos renales y de la médula renal. Sin embargo, también se observa en estructuras no vasculares, como los túbulos renales, la cápsula de Bowman, los nervios periféricos y la placenta. Por microscopia tanto óptica como electrónica, la lámina basal que separa las células endoteliales o parenquimatosas del tejido circundante se observa muy engrosada por capas concéntricas de material hialino compuesto predominantemente por colágeno de tipo IV (fig. 20.28). Debe destacarse que, a pesar del incremento en el grosor de las membranas basales, los capilares diabéticos son permeables, lo que provoca una extravasación de proteínas plasmáticas. **La microangiopatía subyace al desarrollo de la nefropatía, de la retinopatía y de algunas formas de neuropatía diabética.** En pacientes ancianos no diabéticos puede encontrarse una microangiopatía indistinguible, pero rara vez llega al grado observado en individuos con diabetes de larga evolución.

Nefropatía diabética. Los riñones son dianas principales de la diabetes (v. capítulo 14). La insuficiencia renal es la segunda causa de muerte después del infarto de miocardio en esta enfermedad. Las lesiones son principalmente: 1) lesiones glomerulares; 2) lesiones vasculares renales, principalmente arterioloesclerosis, y 3) pielonefritis, incluida papilitis necrosante.

Las **lesiones glomerulares** más importantes son el engrosamiento de la membrana basal capilar, la esclerosis mesangial difusa y la glomeruloesclerosis nodular. Las membranas basales de los capilares glomerulares se encuentran engrosadas en toda su longitud. Este cambio puede observarse mediante microscopia

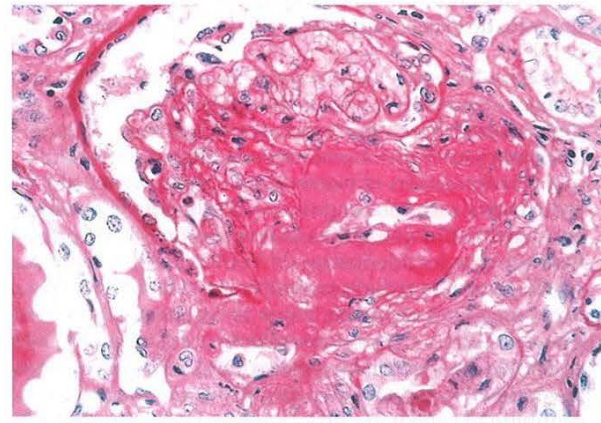


Figura 20.27 Arterioloesclerosis hialina renal grave en una muestra teñida con ácido peryódico de Schiff. Obsérvese una arteriola aferente tortuosa y marcadamente engrosada. La naturaleza amorfa del engrosamiento de la pared vascular es evidente. *(Por cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas.)*

booksmedicos.org

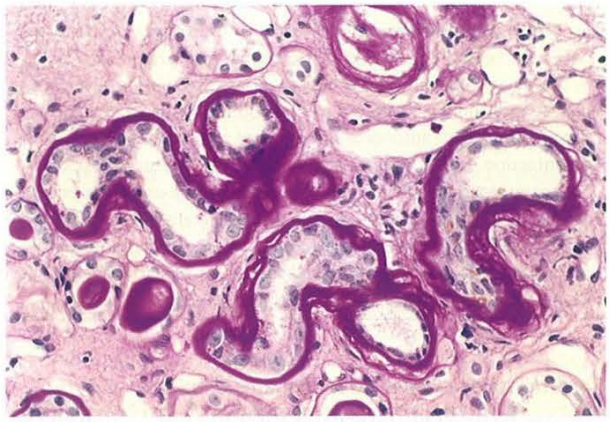


Figura 20.28 Corteza renal que muestra engrosamiento de las membranas basales tubulares en un paciente diabético (tinción con ácido peryódico de Schiff).

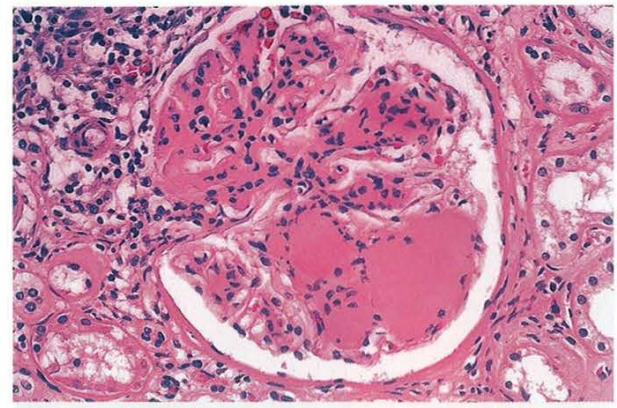


Figura 20.30 Glomeruloesclerosis nodular en una muestra renal de un paciente con diabetes de larga evolución. *(Por cortesía de la Dra. Lisa Yerian, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)*

electrónica a los pocos años del inicio de la enfermedad, algunas veces sin ningún cambio asociado en la función renal (fig. 20.29).

La **esclerosis mesangial difusa** se refiere a un incremento difuso de la matriz mesangial asociado a la proliferación de células mesangiales y engrosamiento de la membrana basal. Se encuentra en la mayoría de los individuos que presentan la enfermedad desde hace más de 10 años. Cuando la glomeruloesclerosis es grave, los pacientes desarrollan un síndrome nefrótico, caracterizado por proteinuria, hipoalbuminemia y edema (v. capítulo 14).

La **glomeruloesclerosis nodular** (lesión de Kimmelstiel-Wilson) es una lesión glomerular característica caracterizada por depósitos con forma de bolas de matriz laminar en la periferia del glomérulo (fig. 20.30). Estos nódulos son positivos para PAS y suelen contener células mesangiales atrapadas. La glomeruloesclerosis nodular aparece aproximadamente en un 15-30% de los individuos diabéticos de larga evolución y contribuye mucho a la disfunción renal. Puede aparecer una esclerosis mesangial difusa por el envejecimiento y en la hipertensión, pero la forma nodular es prácticamente patognomónica de la diabetes. Tanto la forma difusa como la nodular de glomeruloesclerosis inducen suficiente isquemia como para producir la cicatrización de los riñones, manifestada por una superficie cortical finamente granular (fig. 20.31).

La ateroesclerosis y la arterioloesclerosis renales forman parte de la enfermedad macrovascular en la diabetes. El riñón es uno de los órganos más frecuente y gravemente afectados; los cambios en las arterias y arteriolas son similares a los encontrados a lo largo de todo el cuerpo. La arterioloesclerosis hialina afecta no solo a las arteriolas aferentes, sino también a las eferentes. La arterioloesclerosis eferente es muy rara en pacientes no diabéticos.

La **pielonefritis** es una inflamación aguda o crónica de los riñones que, generalmente, comienza en el tejido intersticial y se disemina

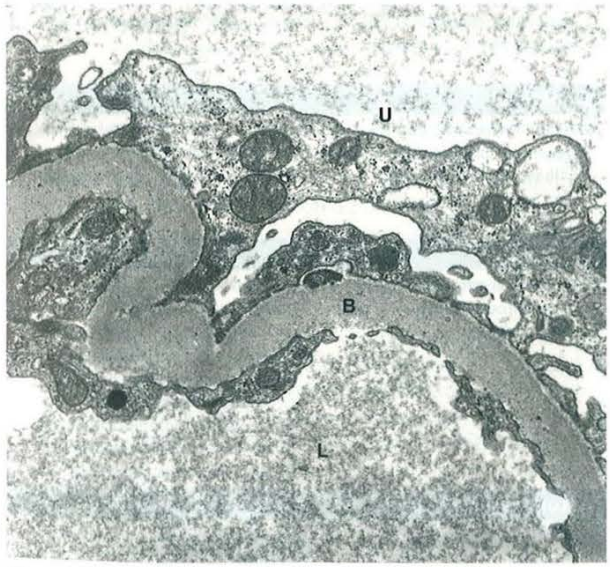


Figura 20.29 Glomérulo renal que muestra un engrosamiento marcado de la membrana basal glomerular *(B)* en un paciente diabético. *L*, luz del capilar glomerular; *U*, espacio urinario. *(Por cortesía del Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.)*

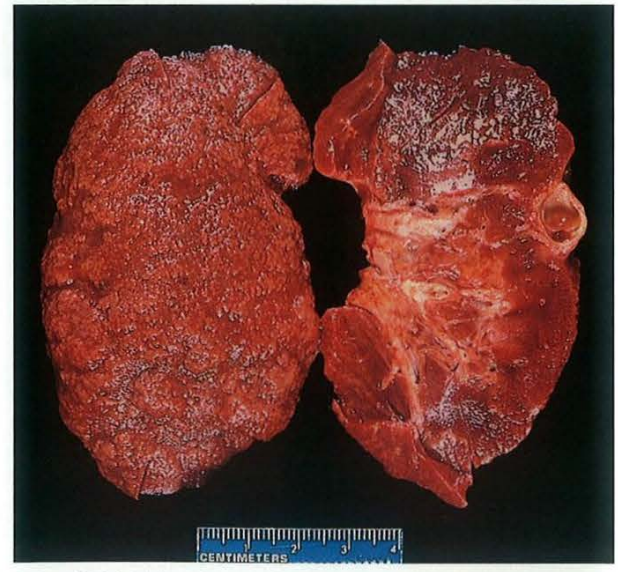


Figura 20.31 Nefroesclerosis en un paciente con diabetes de larga evolución. El riñón diseccionado muestra la transformación granular difusa de la superficie *(izquierda)* y el marcado engrosamiento de la corteza *(derecha)*. Otras características que se observan son depresiones irregulares, provocadas por la pielonefritis y un quiste cortical fortuito *(más a la derecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 20.32 Cambios morfológicos característicos de la retinopatía diabética. Las características son una retinopatía proliferativa avanzada con hemorragias retinianas, exudados, neovascularización y desprendimiento de retina por tracción *(esquina derecha inferior). (Por cortesía del Dr. Rajendra Apte, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.)*

hasta afectar a los túbulos. Tanto las formas agudas como las crónicas de esta enfermedad se presentan en individuos no diabéticos, pero son más frecuentes en diabéticos y, una vez afectados, los diabéticos suelen tener también una afectación más grave. Una característica especial de la pielonefritis aguda, la **papilitis necrosante** (o necrosis papilar), es más prevalente en diabéticos que en no diabéticos.

Complicaciones oculares de la diabetes. Los trastornos visuales, a veces incluso la ceguera total, son una de las consecuencias más temidas de la diabetes de larga duración. **La afectación ocular puede producirse en forma de retinopatía, formación de cataratas o glaucoma.** La retinopatía, la presentación más frecuente, consiste en una constelación de cambios que, en conjunto, son considerados por los oftalmólogos prácticamente diagnósticos de la enfermedad. La lesión en la retina tiene dos formas: retinopatía no proliferativa y retinopatía proliferativa.

La **retinopatía no proliferativa** incluye hemorragias intrarretinianas o prerretinianas, exudados retinianos, microaneurismas, dilataciones venosas, edema y, lo que es más importante, engrosamiento de los capilares retinianos (microangiopatía). Los exudados retinianos pueden ser «blandos» (microinfartos) o «duros» (depósitos de proteínas plasmáticas y de lípidos) (fig. 20.32). Los microaneurismas son dilataciones saculares de los capilares coroideos retinianos delimitadas que, en el oftalmoscopio, aparecen como pequeños puntos rojos. Las dilataciones suelen presentarse en puntos localizados de adelgazamiento, secundarias a la pérdida de pericitos. El edema retiniano probablemente se deba a un exceso de permeabilidad capilar. Subyacente a todos estos cambios se encuentra la microangiopatía, que produce una pérdida de los pericitos capilares y, por tanto, un adelgazamiento focal de la estructura capilar.

La denominada **retinopatía proliferativa** es un proceso de neovascularización y fibrosis. Esta lesión conlleva consecuencias graves, incluida la ceguera, especialmente si afecta a la mácula. Las hemorragias del vítreo pueden deberse a la rotura de capilares de nueva formación; la organización secundaria de la hemorragia puede empujar a la retina fuera de su sustrato (desprendimiento de retina).

Neuropatía diabética. La diabetes también afecta a los sistemas nerviosos central y periférico. El patrón más frecuente de afectación es una neuropatía periférica simétrica de las extremidades inferiores, que altera la función motora y, sobre todo, la sensitiva. Otras formas son una neuropatía autónoma, que produce alteraciones en la función del intestino y de la vejiga urinaria y, a veces, impotencia sexual y mononeuropatía diabética, que se manifiesta por una caída brusca del pie o de la mano o por parálisis de pares craneales aislados. Los cambios neurológicos pueden estar causados por microangiopatía y por un incremento de la permeabilidad de los capilares que irrigan los nervios, así como por un daño axónico directo.

Características clínicas de la diabetes crónica

Como se ha resaltado en la exposición anterior, las diabetes de tipo 1 y 2 son dos entidades fisiopatológicas diferentes con una manifestación común, que es la hiperglucemia. La tabla 20.6 resume algunas de las características clínicas, genéticas e histopatológicas que diferencian ambos procesos. A pesar de todo, como se comentó anteriormente, las secuelas a largo plazo de los dos tipos de diabetes son similares, porque son consecuencia de una hiperglucemia mal controlada o incontrolada y son las responsables de gran parte de la morbilidad

Tabla 20.6 Diabetes mellitus de tipo 1 frente a tipo 2

Diabetes mellitus de tipo 1	Diabetes mellitus de tipo 2
Clínica	
Normalmente, inicio en la infancia y adolescencia	Normalmente, inicio en la edad adulta, incidencia en aumento en la infancia y la adolescencia
Peso normal o pérdida de peso antes del diagnóstico	La inmensa mayoría de los pacientes son obesos (80%)
Descenso progresivo de las concentraciones de insulina	Aumento de insulina en sangre (inicial), descenso normal o moderado de la insulina (tardío)
Autoanticuerpos circulantes frente a los islotes	Sin autoanticuerpos frente a los islotes
Cetoacidosis diabética en ausencia de tratamiento con insulina	Coma hiperosmolar no cetósico
Genética	
Relación importante con los genes del CPH de clase I y II; también relacionada con polimorfismos de *CTLA4* y *PTPN22*	Sin relación con el HLA, relación con genes candidatos relacionados con la diabetogenia y la obesidad
Patogenia	
Pérdida de la autotolerancia a los autoantígenos de los islotes	Resistencia a la insulina en tejidos periféricos, fracaso de la compensación por las células β Múltiples factores asociados a obesidad (ácidos grasos no esterificados circulantes, mediadores de la inflamación, adipocitocinas) relacionados con la patogenia de la resistencia a la insulina
Patología	
«Insulitis» autoinmunitaria	Depósito de amiloide en los islotes (tardía)
Depleción de células β, atrofia de los islotes	Depleción leve de células β

CPH, complejo principal de histocompatibilidad; *HLA*, antígeno leucocítico humano.

booksmedicos.org

y mortalidad de los diabéticos. En la mayoría de los casos, estas complicaciones aparecen entre 15 y 20 años después de comenzar la hiperglucemia. Las principales complicaciones crónicas de esta enfermedad son:

- *Complicaciones macrovasculares, como el infarto de miocardio, la insuficiencia vascular renal y los accidentes cerebrovasculares, que son las causas más frecuentes de mortalidad en los diabéticos de larga evolución.* Los diabéticos tienen una incidencia entre dos y cuatro veces más elevada de enfermedad arterial coronaria y un riesgo cuádruple de morir por complicaciones cardiovasculares comparados con los no diabéticos. La diabetes se suele asociar a trastornos de base que favorecen la aparición de complicaciones cardiovasculares, como la hipertensión y la dislipidemia (v. exposición previa sobre el síndrome metabólico). La característica más importante de la enfermedad cardiovascular es la ateroesclerosis acelerada de las arterias de medio y gran tamaño (es decir, enfermedad macrovascular). Ya se ha descrito la importancia de la obesidad en la patogenia de la resistencia a la insulina, pero también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ateroesclerosis.
- *La nefropatía diabética es una causa importante de enfermedad renal terminal en EE. UU.* La manifestación más precoz de la nefropatía diabética es la aparición de pequeñas cantidades de albúmina en la orina (> 30 mg/día, pero < 300 mg/día). Sin intervenciones específicas, aproximadamente el 80% de los diabéticos de tipo 1 y el 20-40% de los de tipo 2 desarrollarán una nefropatía franca con macroalbuminuria (> 300 mg/día) en el transcurso de los siguientes 10-15 años, generalmente asociada a la aparición de hipertensión. La progresión desde una nefropatía franca a una enfermedad renal en estadio terminal es muy variable y se evidencia por una caída progresiva de la tasa de filtrado glomerular. Alrededor de 20 años después del diagnóstico, más del 75% de los diabéticos de tipo 1 y alrededor del 20% de los de tipo 2 que muestran nefropatía establecida desarrollarán enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis o trasplante renal.
- *La afectación visual, a veces incluso la ceguera total, es una de las consecuencias más temidas de la diabetes de larga duración.* La diabetes es la cuarta causa de ceguera adquirida en EE. UU. Aproximadamente el 60-80% de los pacientes desarrollan alguna forma de retinopatía diabética, aproximadamente 15-20 años después del diagnóstico. La lesión fundamental de la retinopatía, que es la neovascularización, se puede explicar por la sobreexpresión inducida por la hipoxia de VEGF en la retina. El tratamiento actual de este trastorno incluye la inyección intravenosa de fármacos antiangiógenos. Además de la retinopatía, los diabéticos también tienen una mayor propensión a presentar glaucoma y a la formación de cataratas, contribuyendo ambos a los trastornos visuales de la diabetes.
- La *neuropatía diabética* puede provocar varios síndromes clínicos que afectan al sistema nervioso central, nervios sensitivomotores periféricos y sistema nervioso autónomo. El patrón más frecuente de la afectación de los nervios consiste en una polineuropatía simétrica distal de los miembros inferiores, que afecta a la función tanto motora como sensitiva, en particular a esta última (v. capítulo 22). Con el tiempo, también se pueden afectar los miembros superiores y se produce un patrón de la polineuropatía que se ha dado en llamar en «guante y calcetín». Otras formas son la neuropatía autónoma, que provoca trastornos de la función intestinal y vesical y, a veces, impotencia sexual y mononeuropatía diabética, la cual se puede manifestar por la aparición súbita de un pie o una mano caídos o la parálisis de pares craneales aislados.
- Los pacientes diabéticos se ven mortificados por una *mayor susceptibilidad a presentar infecciones cutáneas, así como a sufrir tuberculosis, neumonía y pielonefritis.* Las infecciones causan aproximadamente el 5% de las muertes relacionadas con la diabetes. Una infección trivial en un dedo del pie en una persona con neuropatía diabética puede ser el primer episodio de una larga sucesión de complicaciones (gangrena, bacteriemia o neumonía) que, finalmente, pueden conducir a la muerte.

En varios estudios prospectivos a gran escala se ha demostrado de forma convincente que las complicaciones microvasculares de la diabetes, y la morbilidad y la mortalidad que de ellas se derivan, se atenúan mediante un control estricto de la glucemia. En los pacientes con diabetes de tipo 1, el pilar del tratamiento es la reposición de la insulina, mientras que los abordajes no farmacológicos, como las restricciones alimentarias y el ejercicio (que mejoran la sensibilidad a la insulina), son a menudo la «primera línea de defensa» frente a la diabetes de tipo 2. En definitiva, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 necesitarán una intervención terapéutica para reducir la hiperglucemia. El control de la glucemia se evalúa en la clínica midiendo el porcentaje de hemoglobina glucosilada, también conocida como *HbA1C*, que se forma mediante la adición no enzimática de unidades de glucosa a la hemoglobina de los eritrocitos. A diferencia de las concentraciones sanguíneas de glucosa, la HbA1C es una medición del control de la glucemia durante períodos prolongados de tiempo (2-3 meses) y no resulta tan afectada por las variaciones diarias. La ADA recomienda mantener unas concentraciones de HbA1C inferiores al 7% para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. Además, los diabéticos deben mantener unas concentraciones óptimas de colesterol ligado a LDL y HDL y triglicéridos para reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares. Un estilo de vida activo y saludable es una de las principales defensas frente a esta plaga de la vida moderna.

RESUMEN

DIABETES MELLITUS: PATOGENIA Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

- La diabetes de tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por la destrucción progresiva de las células β de los islotes, lo que provoca una deficiencia absoluta de insulina. Participan tanto linfocitos T autorreactivos como autoanticuerpos.
- La diabetes de tipo 2 se debe a la resistencia a la insulina y a la disfunción de las células β, que da lugar a una deficiencia relativa de insulina. La autoinmunidad no está implicada.
- La obesidad tiene una relación importante con la resistencia a la insulina (y, por tanto, con la diabetes de tipo 2), mediada por diversos factores, como el exceso de ácidos grasos libres, unas concentraciones alteradas de adipocinas y una alteración del medio inflamatorio en el seno del tejido adiposo.
- Las formas monogénicas de diabetes son poco frecuentes y se deben a defectos de un solo gen que dan lugar a la disfunción primaria de las células β o que provocan anomalías de la señalización insulina-receptor de insulina.
- Las complicaciones a largo plazo de la diabetes son similares en todos los tipos y afectan, principalmente, a los vasos sanguíneos y a los riñones, a nervios y a los ojos. El desarrollo de estas complicaciones se atribuye a tres mecanismos subyacentes: formación de AGE, activación de PKC y trastornos en las vías de polioles que conducen al estrés oxidativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los *tumores neuroendocrinos pancreáticos (PanNET)*, también conocidos como *tumores de las células de los islotes*, son poco frecuentes en comparación con los del páncreas exocrino, y son responsables de solo el 2% de todas las neoplasias malignas del páncreas. Los PanNET son más frecuentes en adultos y pueden ser unifocales o multifocales. Cuando son malignos, el hígado es la localización más frecuente de las metástasis. Esos tumores tienden a elaborar hormonas pancreáticas, pero algunos son no funcionantes. Habitualmente, estos últimos son de mayor tamaño en el momento del diagnóstico, ya que el paciente solicita asistencia clínica en etapas más avanzadas de su evolución natural que cuando se trata de un PanNET funcionante, que, por su parte, a menudo se presenta con síntomas relacionados con la excesiva producción de hormonas. Se considera que todos los PanNET, a excepción de los insulinomas (v. más adelante), tienen potencial maligno y, de hecho, el 60-90% de los PanNET se manifiestan con características claramente malignas de su agresividad biológica, como invasión de los tejidos locales o metástasis a distancia. Los tumores suelen tener con frecuencia mutaciones en los genes supresores de tumores *MEN1* y *PTEN* o mutaciones inactivadoras de los genes (como *ATRX*), cuyos productos mantienen la longitud de los telómeros.

Insulinomas

Los tumores de las células β (insulinomas) son el tipo más frecuente de PanNET y elaboran suficiente insulina como para provocar ataques de hipoglucemia cuando las concentraciones de glucosa son inferiores a 50 mg/dl. Estos ataques provocan confusión, estupor y pérdida de conciencia. Se precipitan por el ayuno o por el ejercicio y se alivian rápidamente con alimentos o con la administración de glucosa por vía parenteral. La mayoría de los insulinomas se curan mediante resección quirúrgica.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los insulinomas se identifican cuando aún son pequeños (< 2 cm de diámetro) y se localizan en el páncreas. En la mayor parte de los casos, se trata de lesiones solitarias, aunque pueden encontrarse tumores multifocales o ectópicos fuera del páncreas. El carácter maligno de los insulinomas, que representa menos del 10% de los casos, se diagnostica a partir de la invasión local o de la presencia de metástasis. Histológicamente, los tumores benignos son muy similares a islotes gigantes, con conservación de los cordones regulares de células monótonas y de su orientación hacia la vasculatura. Las lesiones malignas suelen ser bien diferenciadas y pueden tener un aspecto engañosamente encapsulado. El **depósito de amiloide** es una característica propia de muchos insulinomas (fig. 20.33). En la microscopia electrónica, las células β neoplásicas muestran, igual que sus homólogos normales, gránulos redondos inconfundibles.

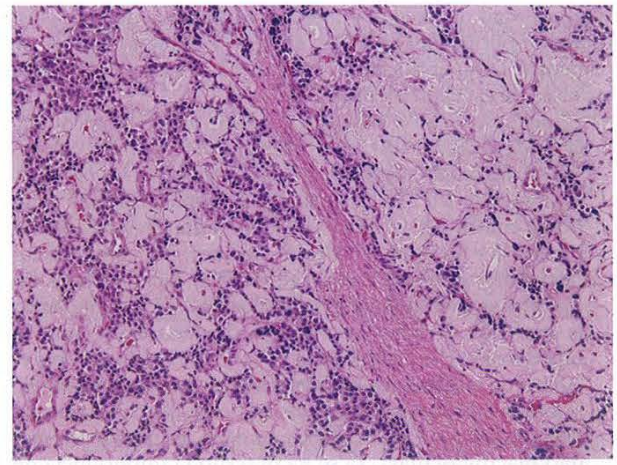


Figura 20.33 Tumor neuroendocrino del páncreas (PanNET), también denominado *tumor de las células de los islotes*. Las células neoplásicas tienen un aspecto monótono y muestran pleomorfismo o actividad mitótica mínimos. Existe un depósito abundante de amiloide, característico de un insulinoma.

Gastrinomas

Normalmente, la importante hipersecreción de gastrina tiene su origen en tumores productores de gastrina *(gastrinomas)*, que tienen las mismas probabilidades de originarse en el duodeno y tejidos blandos peripancreáticos que en el páncreas (el denominado «triángulo del gastrinoma»). *El síndrome de Zollinger-Ellison es la asociación de lesiones de los islotes pancreáticos con la hipersecreción de ácido gástrico y presencia de úlceras pépticas graves*, que afectan a un 90-95% de los pacientes con gastrinomas. La hipergastrinemia por un tumor de páncreas o de duodeno estimula una secreción extrema de ácido gástrico, que, a su vez, causa *úlceras pépticas*. Las úlceras duodenales y gástricas a menudo son múltiples; aunque son idénticas a las que se encuentran en la población general, es frecuente que no respondan al tratamiento habitual. Además, las úlceras se pueden presentar en localizaciones excepcionales, como el yeyuno. De hecho, ante el hallazgo de úlceras yeyunales que no responden al tratamiento, hay que considerar la presencia de un síndrome de Zollinger-Ellison. Más de la mitad de los pacientes afectados tienen diarrea, que en el 30% de los casos es la manifestación de presentación.

MORFOLOGÍA

Los gastrinomas pueden originarse en el páncreas, la región peripancreática o la pared del duodeno. **Más de la mitad de los tumores productores de gastrina son localmente invasivos o ya han metastatizado en el momento del diagnóstico.** En aproximadamente el 25% de los pacientes, los gastrinomas aparecen junto con otros tumores endocrinos, conformando el síndrome MEN-1 (v. más adelante); los gastrinomas asociados a MEN-1 suelen ser multifocales, mientras que los esporádicos habitualmente son aislados. Al igual que los tumores secretores de insulina del páncreas, los tumores secretores de gastrina suelen ser irrelevantes desde un punto de vista histológico y rara vez muestran anaplasia.

Corteza suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son dos órganos endocrinos formados por una corteza y una médula que difieren en su desarrollo, estructura y función. La *corteza* está compuesta de tres capas de tipos celulares diferentes. Debajo de la cápsula de la glándula suprarrenal se encuentra la estrecha capa de la zona glomerular. Otra zona reticular, igualmente estrecha,

booksmedicos.org

protruye hacia la médula. Entre ellas se encuentra una amplia área fasciculada que representa alrededor del 75% del total de la corteza suprarrenal.

La corteza suprarrenal sintetiza tres tipos diferentes de esteroides:

- *Glucocorticoides* (principalmente cortisol), sintetizados, principalmente, en la zona fasciculada con una pequeña contribución del área reticular.
- *Mineralocorticoides*, de los que el más importante es la aldosterona, producidos en la zona glomerular.
- *Esteroides sexuales* (estrógenos y andrógenos) producidos, principalmente, en la zona reticular.

La *médula suprarrenal* está compuesta por células cromafines que sintetizan y secretan *catecolaminas*, sobre todo adrenalina. En esta sección se describen primero los trastornos de la corteza suprarrenal y después los de la médula suprarrenal. Las enfermedades de la corteza suprarrenal pueden dividirse convenientemente en las asociadas a hiperfunción o hipofunción cortical.

HIPERFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL: HIPERSUPRARRENALISMO

Hay tres síndromes clínicos de hipersuprarrenalismo diferenciados, cada uno de ellos causado por la producción anómala de una o más de las hormonas en las tres capas de la corteza:

- *Síndrome de Cushing*, caracterizado por un exceso de cortisol.
- *Hiperaldosteronismo*, causado por un exceso de mineralocorticoides.
- *Síndromes adrenogenitales* o *virilizantes*, causados por un exceso de andrógenos.

Las características clínicas de algunos de estos síndromes muestran algunas similitudes por las funciones comunes de los esteroides suprarrenales.

Hipercortisolismo: síndrome de Cushing

El hipercortisolismo (síndrome de Cushing) se debe la elevación de las concentraciones de glucocorticoides. En la práctica clínica, la inmensa mayoría de los casos de síndrome de Cushing son consecuencia de la administración de glucocorticoides exógenos (yatrógeno). Los demás casos son endógenos y los tres trastornos más frecuentes son (fig. 20.34):

- Enfermedades primarias del eje hipotalámico-hipofisario asociadas a hipersecreción de ACTH.
- Secreción de ACTH ectópica por neoplasias no hipofisarias.
- Neoplasias corticosuprarrenales primarias (adenoma o carcinoma) y, más raramente, hiperplasia cortical primaria.

La *enfermedad primaria del eje hipotalámico-hipofisario asociada a hipersecreción de ACTH*, también conocida como *enfermedad de Cushing*, es la responsable de aproximadamente el 70% de los casos de síndrome de Cushing endógeno espontáneo. La prevalencia de este trastorno es unas cuatro veces mayor en las mujeres que en los hombres y se produce con mayor frecuencia al inicio de la edad adulta (entre los 20 y los 40 años).

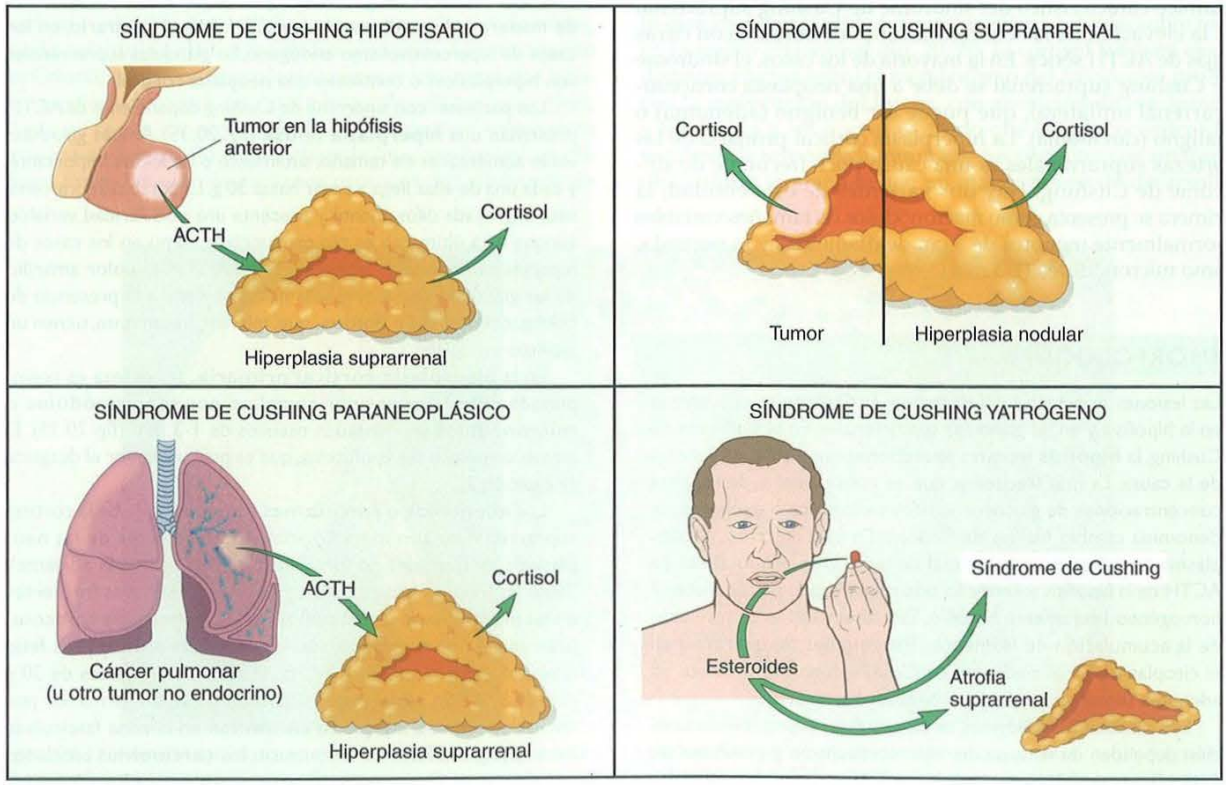


Figura 20.34 Representación esquemática de las diversas formas del síndrome de Cushing: las tres formas endógenas, así como la forma más frecuente exógena (yatrógena). *ACTH*, hormona adrenocorticótropa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En la inmensa mayoría de los casos, *la hipófisis contiene un microadenoma productor de ACTH* que no causa efectos de masa en el cerebro. En algunos casos, existe un microadenoma y, con menos frecuencia, la hipófisis anterior contiene áreas de *hiperplasia de células corticótropas* sin un adenoma definido. La hiperplasia de células corticótropas puede ser primaria o, con mucha menor frecuencia, secundaria al exceso de liberación de ACTH por un tumor productor de hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica. Las glándulas suprarrenales de los pacientes con enfermedad de Cushing muestran un grado variable de hiperplasia nodular cortical bilateral (descrita más adelante), secundaria a las elevadas concentraciones de ACTH (síndrome de Cushing «dependiente de ACTH»). A su vez, la hiperplasia cortical produce hipercortisolismo.

La *secreción de ACTH ectópica* por tumores no hipofisarios causa el 10% de los casos de síndrome de Cushing. En muchos casos, el tumor responsable es un *carcinoma microcítico de pulmón*, aunque otras neoplasias malignas se han asociado a este síndrome, incluidos los carcinoides, los carcinomas medulares de la glándula tiroidea y los PanNET. Además de los tumores que elaboran ACTH ectópica, en ocasiones una neoplasia maligna neuroendocrina produce CRH ectópica, que, a su vez, causa la secreción de ACTH e hipercortisolismo. Igual que sucede en la variante hipofisaria, las glándulas suprarrenales sufren hiperplasia cortical bilateral secundaria a la elevación de las concentraciones de ACTH, aunque la rápida degradación de los pacientes que padecen estos cánceres a menudo reduce el aumento de tamaño de sus glándulas suprarrenales.

Las *neoplasias suprarrenales primarias*, como el adenoma y el carcinoma suprarrenales y, más raramente, la *hiperplasia cortical primaria*, son responsables del 15-20% de los casos de síndrome de Cushing endógeno, también denominado *síndrome de Cushing independiente de ACTH* ya que las glándulas suprarrenales funcionan de manera autónoma. El signo bioquímico característico del síndrome de Cushing suprarrenal es la elevación de las concentraciones de cortisol con cifras bajas de ACTH sérica. En la mayoría de los casos, el síndrome de Cushing suprarrenal se debe a una neoplasia corticosuprarrenal unilateral, que puede ser benigno (adenoma) o maligno (carcinoma). La hiperplasia cortical primaria de las cortezas suprarrenales es una causa poco frecuente de síndrome de Cushing. Hay dos variantes de esta entidad; la primera se presenta como macronódulos de tamaños variables (normalmente menores de 3 cm de diámetro), y la segunda, como micronódulos (1-3 mm).

MORFOLOGÍA

Las lesiones principales del síndrome de Cushing se encuentran en la hipófisis y en las glándulas suprarrenales. En el síndrome de Cushing, la **hipófisis** muestra alteraciones que varían en función de la causa. La más frecuente, que es consecuencia de las altas concentraciones de glucocorticoides endógenos o exógenos, se denomina cambio hialino de Crooke. En esta afección, el citoplasma basófilo granular normal de las células productoras de ACTH de la hipófisis anterior ha sido reemplazado por un material homogéneo ligeramente basófilo. Esta alteración es el resultado de la acumulación de filamentos intermedios de queratina en el citoplasma. En el síndrome de Cushing hipofisario, existe un adenoma (descrito en las enfermedades hipofisarias).

Los cambios morfológicos de las glándulas suprarrenales también dependen de la causa del hipercortisolismo y consisten en: 1) atrofia cortical; 2) hiperplasia difusa; 3) hiperplasia macronodular o micronodular, o 4) un adenoma o un carcinoma.

Figura 20.35 Hiperplasia difusa de la glándula suprarrenal *(abajo)* que contrasta con una glándula normal *(arriba)*. En el corte transversal, la corteza suprarrenal es amarilla y está engrosada, con una nodularidad sutil. La glándula anómala procedía de un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, en el que ambas glándulas suprarrenales se mostraban difusamente hiperplásicas. *ACTH*, hormona adrenocorticótropa.

Cuando el síndrome es consecuencia de la administración de glucocorticoides exógenos, la disminución de las concentraciones de ACTH endógena es consecuencia de la **atrofia cortical** bilateral, debida a la ausencia de estimulación de las zonas fasciculada y reticular por la ACTH. La zona glomerular tiene un espesor normal en estos casos, ya que esta porción de la corteza funciona de manera independiente de la ACTH. Por el contrario, en los casos de hipercortisolismo endógeno, las glándulas suprarrenales son hiperplásicas o contienen una neoplasia cortical.

Los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH presentan una **hiperplasia difusa** (fig. 20.35). Ambas glándulas están aumentadas de tamaño, sutilmente o de forma importante, y cada una de ellas llega a pesar hasta 30 g. La corteza suprarrenal está engrosada difusamente y presenta una nodularidad variable, aunque esta última no es tan pronunciada como en los casos de hiperplasia nodular independiente de ACTH. El color amarillo de las glándulas con hiperplasia difusa se debe a la presencia de células **cargadas de lípidos,** que, microscópicamente, tienen un aspecto vacuolado.

En la **hiperplasia cortical primaria,** la corteza es reemplazada prácticamente por completo por **macronódulos** o **micronódulos** pigmentados oscuros de 1-3 mm (fig. 20.36). El pigmento parece ser lipofuscina, que es producida por el desgaste (v. capítulo 2).

Los **adenomas o carcinomas funcionantes** de la corteza suprarrenal no son morfológicamente diferentes de las neoplasias suprarrenales no funcionantes (descritas más adelante). Tanto las lesiones benignas como las malignas son más frecuentes en las mujeres hacia los 30 a 60 años. Los **adenomas** corticosuprarrenales son tumores amarillos rodeados por cápsulas finas o bien desarrolladas y la mayoría de ellos pesan menos de 30 g (fig. 20.37A). En el examen microscópico, están formados por células similares a las que se encuentran en la zona fasciculada normal (fig. 20.37B). Por el contrario, los **carcinomas** asociados a síndrome de Cushing tienden a ser mayores que los adenomas. Esos tumores son masas no encapsuladas que con frecuencia

booksmedicos.org

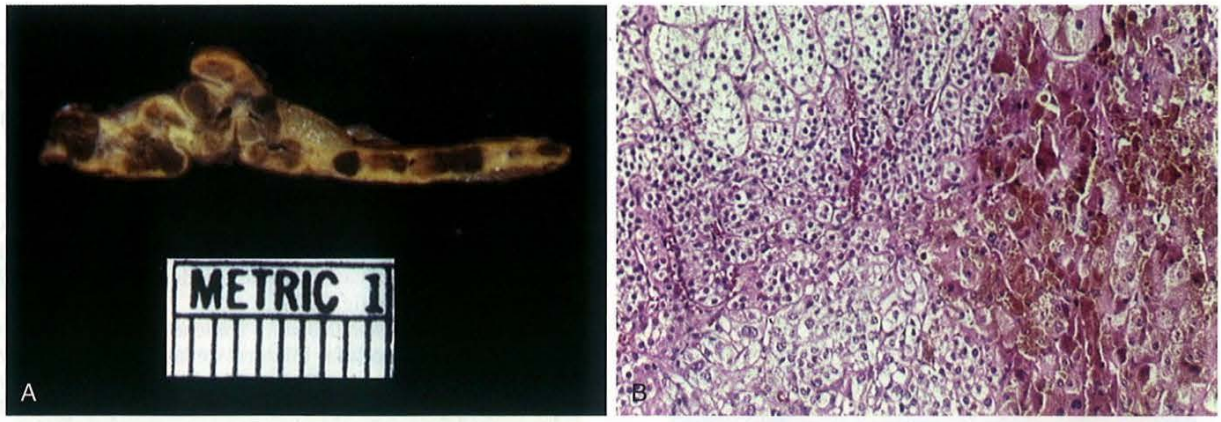


Figura 20.36 (A) Hiperplasia corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria que muestra nódulos prominentes pigmentados en la glándula suprarrenal. (B) El estudio histológico de estos nódulos muestra que están constituidos por células con lipofuscina, que se reconocen en la *parte derecha* del campo. *(Fotografías por cortesía del Dr. Aidan Carney, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)*

pesan más de 200-300 g y todas tienen las características anaplásicas del cáncer, como se describe a continuación. En caso de tumores funcionantes, tanto benignos como malignos, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula suprarrenal contralateral son atróficas, como consecuencia de la disminución de las concentraciones de ACTH endógena secundaria a la elevación de las de cortisol.

Características clínicas

Los signos y síntomas del síndrome de Cushing son una exageración de las acciones conocidas de los glucocorticoides. Generalmente, el síndrome de Cushing se desarrolla de forma gradual y, al igual que muchas otras anomalías endocrinas, puede ser muy sutil en sus estadios precoces. Una excepción importante a este comienzo insidioso es el síndrome de Cushing asociado a carcinoma pulmonar de células pequeñas, en el que la rápida evolución de la enfermedad subyacente provoca el desarrollo de muchas de las características clínicas. Entre las manifestaciones precoces del síndrome de Cushing se encuentran la *hipertensión* y un *aumento de peso*. Con el tiempo, la redistribución centrípeta más característica del tejido adiposo se vuelve muy evidente, lo que provoca una obesidad troncal, «cara de luna llena» y acumulación de grasa en la parte posterior del cuello y en la espalda («joroba de búfalo»). El hipercortisolismo produce una atrofia selectiva de las miofibrillas de contracción rápida (tipo II) con la consecuente reducción de la masa muscular y debilidad de las extremidades proximales. Los glucocorticoides inducen gluconeogenia e inhiben la captación de glucosa por las células, lo que produce una diabetes secundaria con la consiguiente *hiperglucemia, glucosuria* y *polidipsia*. Los efectos catabólicos de la resistencia a la insulina sobre las proteínas provocan la pérdida de colágeno. Por eso, la piel es delgada, frágil y sufre hematomas con facilidad; aparecen *estrías cutáneas* sobre todo en la región abdominal (fig. 20.38). El cortisol también ejerce distintos efectos sobre el metabolismo del calcio, que producen la reabsorción del hueso, con aparición de *osteoporosis* y tendencia a las fracturas. Dado que los glucocorticoides suprimen la respuesta inmunitaria, los pacientes con síndrome de Cushing también tienen un mayor riesgo de desarrollar

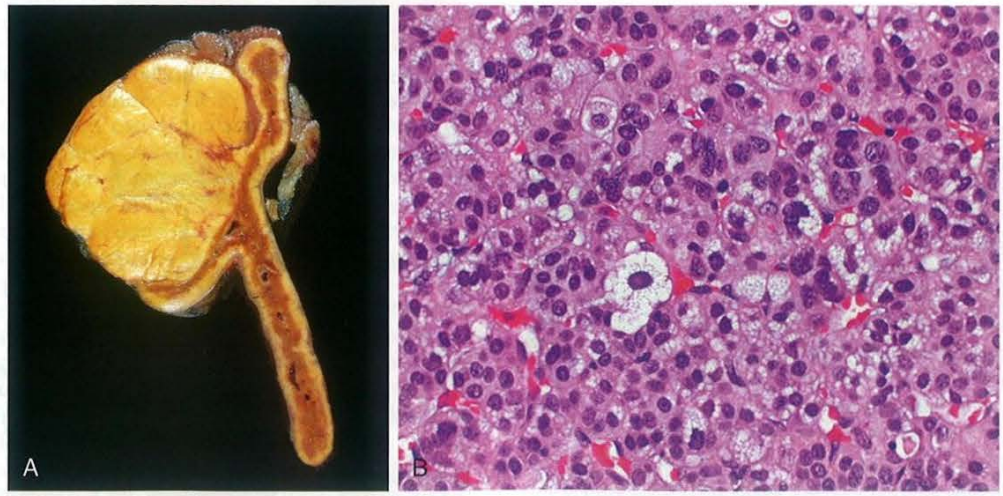


Figura 20.37 Adenoma corticosuprarrenal. (A) El adenoma se distingue de la hiperplasia nodular por su naturaleza solitaria y circunscrita. El estado funcionante del adenoma corticosuprarrenal no puede predecirse por su aspecto macroscópico o microscópico. (B) Rasgos histológicos de un adenoma cortical corticosuprarrenal. Las células neoplásicas están vacuoladas por la presencia de lípidos intracitoplásmicos. Existe un pleomorfismo nuclear leve. No se observan actividad mitótica ni necrosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

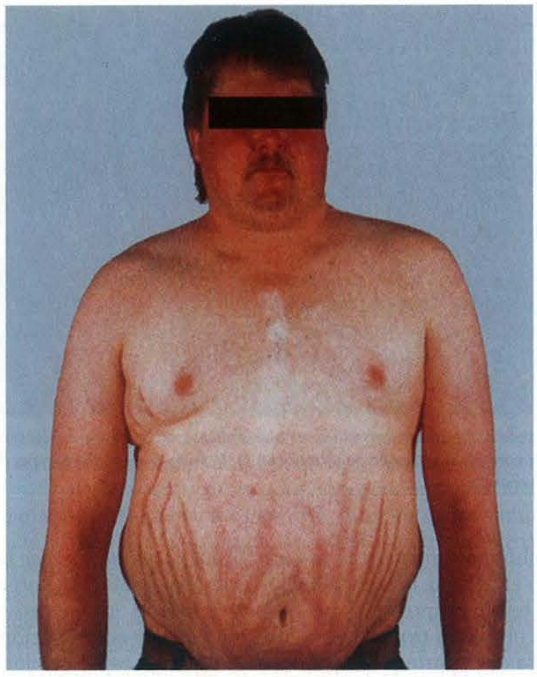


Figura 20.38 Paciente con síndrome de Cushing. Las características típicas consisten en obesidad central, «cara de luna llena» y estrías abdominales. *(Reproducido con autorización a partir de Lloyd RV, et al:* Atlas of nontumor pathology: endocrine diseases. *Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)*

diversas infecciones. Las manifestaciones clínicas adicionales son *hirsutismo* y *anomalías menstruales,* así como *síntomas psiquiátricos,* incluidos cambios en el estado de ánimo, depresión y psicosis franca. El síndrome de Cushing extrasuprarrenal provocado por secreción de ACTH hipofisaria o ectópica generalmente se asocia a un aumento de la pigmentación cutánea provocada por la actividad estimulante de los melanocitos de la molécula precursora de ACTH.

En el síndrome de Cushing hipofisario y ectópico, las concentraciones de ACTH están elevadas y la orina se caracteriza por unas concentraciones altas de corticoesteroides excretados. Por el contrario, las concentraciones de ACTH en el síndrome de Cushing secundario a tumores suprarrenales están bajas.

RESUMEN

HIPERCORTISOLISMO (SÍNDROME DE CUSHING)

- La causa más frecuente de hipercortisolismo es la administración de corticoides exógenos.
- El hipercortisolismo endógeno se asocia, con mayor frecuencia, a un microadenoma hipofisario productor de ACTH *(enfermedad de Cushing),* seguido de neoplasias suprarrenales primarias (hipercortisolismo *independiente de ACTH*) y producción paraneoplásica de ACTH por tumores (p. ej., carcinoma pulmonar de células pequeñas).
- Entre las características morfológicas de la glándula suprarrenal se encuentran una atrofia cortical bilateral (en la enfermedad inducida por corticoides exógenos), una hiperplasia difusa o nodular bilateral (el hallazgo más frecuente en el síndrome de Cushing endógeno) o una neoplasia corticosuprarrenal.

Hiperaldosteronismo

Hiperaldosteronismo es el término genérico que se utiliza para un grupo de trastornos estrechamente relacionados que se caracterizan por la secreción excesiva crónica de aldosterona. El hiperaldosteronismo puede ser primario o secundario a una causa externa a la glándula suprarrenal.

El *hiperaldosteronismo primario* es una hiperproducción autónoma de aldosterona con la consiguiente supresión del sistema renina-angiotensina y reducción de la actividad de renina plasmática. Las causas de hiperaldosteronismo primario son las siguientes (fig. 20.39):

- El *hiperaldosteronismo idiopático bilateral* se caracteriza por una hiperplasia nodular bilateral de las glándulas suprarrenales. Es la causa más frecuente de hiperaldosteronismo primario y produce un 60% de los casos. La patogenia de este hiperaldosteronismo idiopático no está clara, aunque un grupo tiene mutaciones en la línea germinal del gen *KCNJ5,* que codifica una proteína de los canales de potasio presentes en la glándula suprarrenal.
- *Neoplasias corticosuprarrenales,* que pueden ser adenomas productores de aldosterona (la causa más frecuente) o, con menos frecuencia, carcinomas corticosuprarrenales. En un 35% de los casos aproximadamente, el hiperaldosteronismo primario se debe a un adenoma secretor de aldosterona solitario, situación que se denomina *síndrome de Conn.* Existen mutaciones somáticas de *KCNJ5* (v. anteriormente) en un subgrupo de adenomas secretores de aldosterona.
- Con menos frecuencia, el hiperaldosteronismo familiar se debe a un defecto genético que determina la hiperactividad del *gen de la aldosterona sintasa, CYP11B2.*

En el *hiperaldosteronismo secundario,* la liberación de aldosterona se produce en respuesta a la activación del sistema reni-

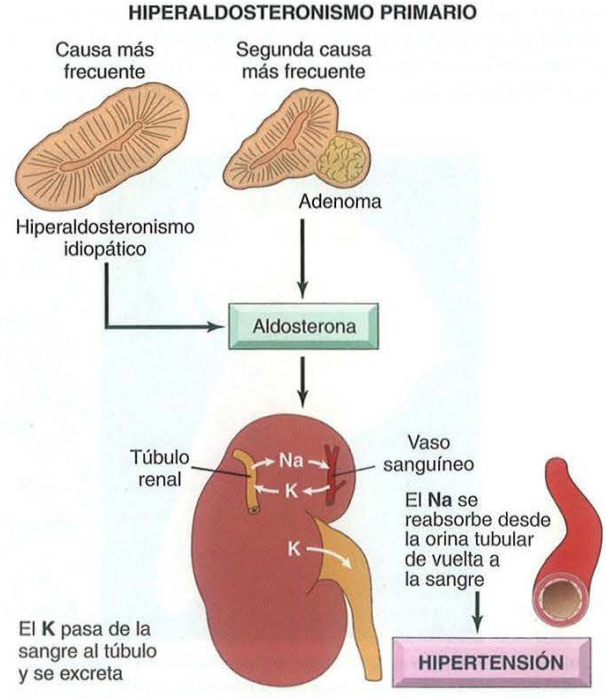


Figura 20.39 Causas principales de hiperaldosteronismo primario y sus principales efectos sobre el riñón.

booksmedicos.org

na-angiotensina. Se caracteriza por *concentraciones plasmáticas aumentadas de renina* y se encuentra en situaciones asociadas a:

- Disminución de la perfusión renal (nefroesclerosis arteriolar, estenosis de la arteria renal).
- Hipovolemia arterial y edema (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico).
- Embarazo (provocado por incrementos en el sustrato plasmático de renina inducidos por estrógenos).

MORFOLOGÍA

Los **adenomas productores de aldosterona** son casi siempre lesiones solitarias, pequeñas (< 2 cm de diámetro) y bien delimitadas. Al corte, son de color amarillo brillante y, sorprendentemente, están formadas por células corticales cargadas de lípidos que se parecen más a las células de la zona fasciculada que a las de la glomerular (la fuente habitual de la aldosterona). En general, las células tienden a mostrar una forma y un tamaño similares, en ocasiones con cierto pleomorfismo nuclear y celular. Una característica típica de los adenomas productores de aldosterona es la presencia de inclusiones citoplásmicas laminadas eosinófilas, conocidas como ***cuerpos de espironolactona,*** que, típicamente, se detectan después del tratamiento con este agente antihipertensivo (el fármaco de elección para el tratamiento del hiperaldosteronismo primario). Al contrario de lo que sucede con los adenomas corticales asociados a síndrome de Cushing, los relacionados con hiperaldosteronismo no suelen suprimir la secreción de ACTH. Por tanto, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula contralateral no están atróficas. La **hiperplasia idiopática bilateral** se caracteriza por la hiperplasia difusa o focal de células que son similares a las de la zona glomerular normal.

Características clínicas

La consecuencia clínica más importante del hiperaldosteronismo es la hipertensión. Con una prevalencia estimada en torno al 5-10% en pacientes hipertensos no seleccionados, el hiperaldosteronismo primario puede ser la causa más frecuente de hipertensión secundaria (es decir, hipertensión secundaria a una causa identificable). Los efectos a largo plazo de la hipertensión inducida por el hiperaldosteronismo son el compromiso cardiovascular (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda y reducción de los volúmenes diastólicos) y un aumento de la prevalencia de acontecimientos adversos como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La *hipopotasemia* es consecuencia de la pérdida renal de potasio y, cuando aparece, causa una serie de manifestaciones neuromusculares como debilidad, parestesias, trastornos visuales y, en ocasiones, tetania franca. La hipopotasemia se consideraba un rasgo obligado en el hiperaldosteronismo primario, pero ahora se están diagnosticando casi un 50% de los pacientes con normopotasemia en gran medida gracias a la detección precoz.

En el hiperaldosteronismo primario, el tratamiento varía en función de la causa. En el caso de los adenomas, es posible proceder mediante resección quirúrgica, pero, por el contrario, la intervención quirúrgica no es muy útil en pacientes con hiperaldosteronismo primario debido a hiperplasia bilateral, que a menudo se observa en niños y adultos jóvenes. En estos casos, es mejor utilizar un tratamiento médico con un *antagonista de la aldosterona,* como la espironolactona. El tratamiento del hiperaldosteronismo secundario se basa en la corrección de la causa subyacente de la hiperestimulación del sistema renina-angiotensina.

Síndromes adrenogenitales

Los síndromes adrenogenitales corresponden a un grupo de trastornos causados por un exceso de andrógenos, que pueden tener diversas etiologías, incluidos trastornos gonadales primarios y varios trastornos suprarrenales primarios. La corteza suprarrenal secreta dos compuestos –deshidroepiandrosterona y androstenodiona– que deben ser convertidos a testosterona en los tejidos periféricos para sus efectos andrógenos. Al contrario que la de los andrógenos gonadales, la formación de andrógenos suprarrenales está regulada por la ACTH; por tanto, la secreción excesiva puede producirse como un síndrome aislado o en combinación con las características de la enfermedad de Cushing. Entre las causas suprarrenales del exceso de andrógenos se encuentran *neoplasias corticosuprarrenales* y un grupo de trastornos infrecuentes denominados, en conjunto, *hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).* Es más probable que las neoplasias corticosuprarrenales asociadas a síntomas de exceso de andrógenos *(virilización)* sean carcinomas, y no adenomas. Son morfológicamente idénticos a otras neoplasias corticales funcionantes o no funcionantes.

La HSC representa un grupo de enfermedades autosómicas recesivas, cada una caracterizada por un defecto hereditario en una enzima implicada en la biosíntesis de los corticoides suprarrenales, en concreto el cortisol. En estas entidades, la disminución de la producción de cortisol produce un incremento compensador en la secreción de ACTH debido a la ausencia de retroalimentación negativa. La consecuente hiperplasia suprarrenal produce un incremento de la producción de los esteroides precursores de cortisol, que, entonces, son canalizados para la síntesis de andrógenos con actividad virilizante. Algunos defectos enzimáticos también pueden alterar la secreción de aldosterona, al añadir la pérdida de sal al síndrome de virilización. *El defecto enzimático más frecuente en la HSC es la deficiencia de 21-hidroxilasa,* que es responsable de más del 90% de los casos. Dicha deficiencia varía desde una ausencia total a una pérdida leve de 21-hidroxilasa, en función de la naturaleza de la mutación subyacente. En las suprarrenales, se sintetizan cortisol, aldosterona y esteroides sexuales a partir del colesterol mediante varios productos intermedios. Se necesita 21-hidroxilasa para la síntesis de cortisol y aldosterona, pero no de esteroides sexuales. Por tanto, una deficiencia de esta enzima reduce la síntesis de cortisol y aldosterona y deriva los precursores comunes hacia la vía de los esteroides sexuales.

MORFOLOGÍA

En todos los casos de HSC, las glándulas suprarrenales están **hiperplásicas de forma bilateral,** a veces con un peso 10-15 veces mayor que en condiciones normales. La corteza suprarrenal está engrosada y nodular, y al corte la corteza ensanchada tiene un aspecto pardo como resultado de la depleción de los lípidos. Las células proliferativas son células compactas y eosinófilas, y entremezcladas con células claras que contienen lípidos. En la mayoría de los pacientes se observa hiperplasia de células corticótropas (productoras de ACTH) en la hipófisis anterior.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la HSC vienen determinadas por la deficiencia enzimática específica e incluyen alteraciones relacionadas con el exceso de andrógenos, asociadas o no a una deficiencia de aldosterona y glucocorticoides. En función de la naturaleza y de la gravedad del defecto enzimático, el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

comienzo de los síntomas clínicos puede producirse en el período perinatal, más adelante, en la infancia, o (con menor frecuencia) en la etapa adulta.

En caso de deficiencia de 21-hidroxilasa, la actividad androgénica exagerada produce signos de masculinización en mujeres, que van desde la hipertrofia del clítoris y el seudohermafroditismo en lactantes hasta la oligomenorrea, el hirsutismo y el acné en mujeres pospúberes. En hombres, el exceso de andrógenos se asocia a un agrandamiento de los genitales externos y otras evidencias de pubertad precoz en pacientes jóvenes. La mayoría de los hombres con HSC son fértiles, pero algunos tienen una deficiencia en el desarrollo de las células de Leydig y oligospermia. En aproximadamente un tercio de los individuos con deficiencia de 21-hidroxilasa, el defecto enzimático es lo bastante grave como para ocasionar una deficiencia de aldosterona, con la consiguiente pérdida de sal (sodio). La deficiencia concomitante de cortisol hace que los pacientes con HSC tengan riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda (se comenta más adelante).

La HSC debe sospecharse en cualquier neonato con genitales ambiguos. La deficiencia enzimática grave en la primera infancia puede ser una entidad de riesgo vital, con vómitos, deshidratación y pérdida de sal. En las variantes intermedias, las mujeres pueden presentar, retraso en la menarquia, oligomenorrea o hirsutismo. En todos los casos, se deben excluir neoplasias ováricas productoras de andrógenos. Los individuos con HSC son tratados con glucocorticoides exógenos, que, además de aportar la adecuada concentración de glucocorticoides, también suprimen la de ACTH y, por tanto, disminuyen el exceso de síntesis de hormonas esteroideas responsables de muchas alteraciones clínicas. Los suplementos de mineralocorticoides son necesarios para las variantes con pérdida de sal de HSC.

RESUMEN

SÍNDROMES ADRENOGENITALES

- La corteza suprarrenal puede secretar un cantidad excesiva de andrógenos en dos situaciones: neoplasias corticosuprarrenales (generalmente carcinomas *virilizantes*) o hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).
- La HSC es un grupo de enfermedades autosómicas recesivas caracterizadas por defectos en la biosíntesis de esteroides, generalmente cortisol; el subtipo más frecuente está provocado por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa.
- La reducción de la producción de cortisol produce un incremento compensador en la secreción de ACTH, que, a su vez, estimula la producción de andrógenos. Estos tienen efectos virilizantes, como masculinización en mujeres (genitales ambiguos, oligomenorrea, hirsutismo), pubertad precoz en hombres y, en algunos casos, depleción de sal (sodio) e hipotensión.
- Es característica la hiperplasia bilateral de la corteza suprarrenal.

INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL

La insuficiencia o hipofunción corticosuprarrenal puede deberse a una enfermedad suprarrenal primaria (hiposuprarrenalismo primario) o a una menor estimulación de las suprarrenales por una deficiencia de ACTH (hiposuprarrenalismo secundario). La insuficiencia corticosuprarrenal primaria puede ser *aguda* (la llamada *crisis suprarrenal*) o crónica *(enfermedad de Addison).*

Tabla 20.7 Causas de insuficiencia suprarrenal

Aguda
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
Supresión brusca de un tratamiento con corticoides prolongado
Estrés en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica subyacente
Crónica
Suprarrenalitis autoinmunitaria (60-70% de los casos en países desarrollados), incluidos APS I (mutaciones de *AIRE*) y APS2 (poligénicas)
Infecciones
Tuberculosis
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Infecciones fúngicas
Hemocromatosis
Sarcoidosis
Amiloidosis sistémica
Enfermedad metastásica

AIRE, gen regulador autoinmunitario; *APS I, APS2*, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipos 1 y 2.

Insuficiencia corticosuprarrenal aguda

La insuficiencia corticosuprarrenal aguda se produce con mayor frecuencia en las situaciones clínicas enumeradas en la tabla 20.7. Los individuos con insuficiencia corticosuprarrenal crónica pueden desarrollar una crisis aguda después de cualquier estrés que limite sus reservas fisiológicas. En pacientes tratados con corticoesteroides exógenos, la depleción rápida de corticoides o un incremento insuficiente de la dosis en respuesta a un estrés agudo pueden precipitar una crisis suprarrenal, por la incapacidad de las glándulas suprarrenales atróficas de producir hormonas glucocorticoides. La *hemorragia suprarrenal masiva* puede destruir la corteza suprarrenal en suficiente proporción como para producir una insuficiencia corticosuprarrenal aguda. Esta entidad puede observarse en pacientes tratados con anticoagulantes, en individuos que desarrollan una coagulación intravascular diseminada después de ser intervenidos quirúrgicamente, durante el embarazo y en pacientes que sufren una septicemia generalizada *(síndrome de Waterhouse-Friderichsen)* (fig. 20.40). Generalmente, este síndrome, extremadamente grave, se asocia a una septicemia por *Neisseria meningitidis*, pero también puede estar provocado por otros organismos. El síndrome de Waterhouse-Friderichsen puede aparecer a cualquier edad, aunque es algo más frecuente en niños. La base de la hemorragia suprarrenal no está clara, pero puede explicarse por la siembra directa por bacterias de los vasos pequeños de la suprarrenal, el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (v. capítulo 4), una vasculitis inducida por endotoxinas o alguna variante de vasculitis por hipersensibilidad.

Insuficiencia corticosuprarrenal crónica: enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison, o insuficiencia corticosuprarrenal crónica, es una infrecuente entidad provocada por una destrucción progresiva de la corteza suprarrenal. Más del 90% de los casos son atribuibles a uno de estos cuatro trastornos: *suprarrenalitis autoinmunitaria, tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (sida) o *metástasis neoplásicas* (v. tabla 20.7).

- La *suprarrenalitis autoinmunitaria* es responsable del 60-70% de los casos y es, con mucho, la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en los países en los que las causas infecciosas son infrecuentes. Como su nombre

booksmedicos.org

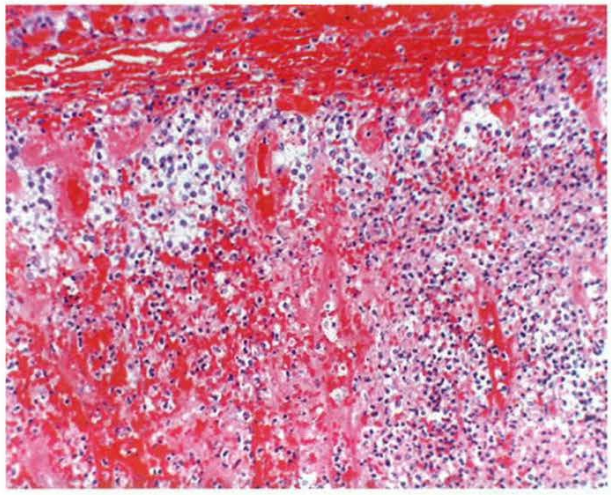


Figura 20.40 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Hemorragia suprarrenal bilateral en un lactante con septicemia fulminante, que provocó insuficiencia suprarrenal aguda. En la autopsia se demostró que las glándulas suprarrenales tenían hemorragias macroscópicas y un volumen reducido. En esta microfotografía se puede detectar poca estructura cortical residual.

indica, existe una destrucción autoinmunitaria de las células productoras de esteroides y, en estos pacientes, se han detectado autoanticuerpos frente a diversas enzimas esteroidógenas clave. La suprarrenalitis autoinmunitaria puede asociarse a varios síndromes poliendocrinos autoinmunitarios (APS) definidos. El mejor caracterizado de ellos es APS1, que se debe a mutaciones en el gen *regulador autoinmunitario (AIRE)* en el cromosoma 21. Se caracteriza por candidiasis mucocutánea y alteraciones cutáneas, en el esmalte dentario y en las uñas (distrofia ectodérmica), asociadas a una combinación de trastornos autoinmunitarios específicos de órgano que determinan la destrucción de los órganos diana. La proteína AIRE está implicada en la expresión de los antígenos tisulares del timo y la eliminación de los linfocitos T específicos frente a estos antígenos (v. capítulo 5). Los individuos con APS1 desarrollan autoanticuerpos frente a IL-17 e IL-22, que son las principales citocinas efectoras secretadas por los linfocitos T_H17 (v. capítulo 5). Dado que estas dos citocinas derivadas de los T_H17 son clave para la defensa frente a las infecciones por hongos, los pacientes afectados desarrollan candidiasis mucocutáneas crónicas.

- Las *infecciones*, en concreto la tuberculosis y las producidas por hongos, también pueden provocar una insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria. La suprarrenalitis tuberculosa, que en el pasado fue responsable de más del 90% de los casos de enfermedad de Addison, en la actualidad es menos frecuente por la mejora del tratamiento antituberculoso. Dada la reaparición de la tuberculosis debido principalmente a la infección por el VIH y la inmunodeficiencia, debe considerarse esta causa de insuficiencia suprarrenal. Cuando está presente, la suprarrenalitis tuberculosa generalmente se asocia a una infección activa en otras localizaciones, en concreto los pulmones y el aparato genitourinario. Entre los hongos, las infecciones diseminadas provocadas por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* también pueden producir una insuficiencia corticosuprarrenal crónica. Los pacientes con sida tienen riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal por diversas infecciones (citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*) y causas no infecciosas (sarcoma de Kaposi).
- Las *neoplasias metastásicas* que afectan a las glándulas suprarrenales son otra causa potencial de insuficiencia suprarrenal. Las glándulas suprarrenales son una localización muy frecuente de metástasis en pacientes con carcinomas diseminados, las cuales a veces destruyen suficiente cantidad de corteza suprarrenal como para producir cierto grado de insuficiencia suprarrenal. El origen más frecuente de metástasis en las glándulas suprarrenales son los carcinomas de pulmón y mama.

Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

Cualquier trastorno en el hipotálamo y la hipófisis, como el cáncer metastásico, la infección, el infarto o la radiación, que reduzca tanto las concentraciones de ACTH como para producir un síndrome de hiposuprarrenalismo tendrá similitudes con la enfermedad de Addison. La deficiencia de ACTH puede aparecer sola, pero en algunos casos es parte de un panhipopituitarismo, asociado a múltiples deficiencias de hormonas hipofisarias. En los pacientes con una enfermedad primaria, la destrucción de la corteza suprarrenal impide la respuesta frente a la ACTH administrada de forma exógena en forma de un aumento de las concentraciones plasmáticas de cortisol. Por el contrario, la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria se caracteriza por concentraciones ACTH sérica bajas y por un rápido incremento de las de cortisol plasmático en respuesta a la administración de ACTH.

MORFOLOGÍA

El aspecto de las glándulas suprarrenales varía con la causa de insuficiencia corticosuprarrenal. En el **hiposuprarrenalismo secundario,** las glándulas suprarrenales están reducidas a estructuras pequeñas y aplanadas que, generalmente, tienen un color amarillento debido a la presencia de una pequeña cantidad de lípidos residuales. Un pequeño borde uniforme de corteza atrófica amarillenta rodea una médula central intacta. Histológicamente, se observa la atrofia de las células corticales con pérdida de lípidos citoplásmicos, sobre todo en las zonas fasciculada y reticular. La **suprarrenalitis autoinmunitaria primaria** se caracteriza por unas glándulas irregularmente retraídas, que pueden ser difíciles de diferenciar del tejido adiposo suprarrenal. Histológicamente, la corteza solo contiene unas pocas células corticales residuales en una red colapsada de tejido conjuntivo. Suele aparecer un infiltrado linfoide variable en la corteza y puede extenderse hacia la médula subyacente (fig. 20.41). Por otro lado, la médula está conservada. En los casos de **tuberculosis o enfermedades fúngicas,** la estructura suprarrenal está borrada por una reacción inflamatoria granulomatosa idéntica a la que se encuentra en otras localizaciones afectadas por la infección. Cuando el hiposuprarrenalismo está provocado por un **carcinoma metastásico,** las glándulas suprarrenales se encuentran agrandadas y la arquitectura que presentan en condiciones normales aparece alterada como consecuencia de la neoplasia infiltrante.

Características clínicas

En general, las manifestaciones clínicas de la insuficiencia corticosuprarrenal no se hacen evidentes hasta que al menos el 90% de la corteza suprarrenal está afectada. Con frecuencia, entre las manifestaciones iniciales se encuentran debilidad progresiva y astenia fácil, que los pacientes pueden referir como quejas inespecíficas. Los *trastornos digestivos* son frecuentes y entre ellos están anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y diarrea. En los individuos con una enfermedad suprarrenal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

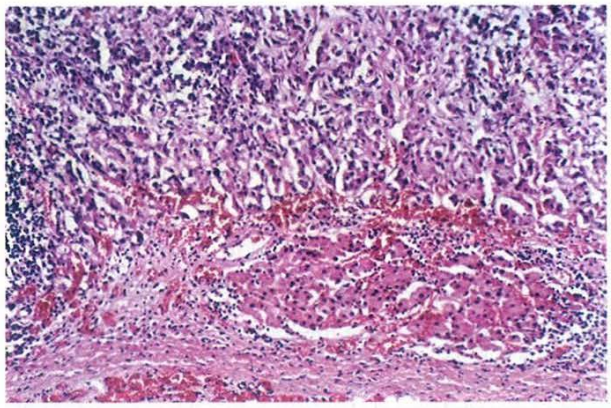


Figura 20.41 Suprarrenalitis autoinmunitaria. Además de la pérdida de todas las células, a excepción de una fina banda subcapsular de células corticales, también se observa un extenso infiltrado de células mononucleares.

primaria, el incremento de la concentración de la hormona precursora de ACTH estimula los melanocitos, lo que provoca una *hiperpigmentación* secundaria de la piel y de las superficies mucosas. La cara, las axilas, los pezones, las aréolas y el perineo son zonas frecuentes de hiperpigmentación. Por el contrario, la hiperpigmentación no se observa en individuos que presentan una insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, porque las concentraciones de hormonas melanótropas no están aumentadas. La reducción de la actividad de los mineralocorticoides (aldosterona) en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria produce retención de potasio y pérdida de sodio con las consecuentes *hiperpotasemia, hiponatremia, depleción de volumen* e *hipotensión;* por el contrario, el hiposuprarrenalismo secundario se caracteriza por unas concentraciones deficientes de cortisol y andrógenos, pero con una síntesis de aldosterona normal o casi normal. En ocasiones, puede producirse hipoglucemia como resultado del déficit de glucocorticoides y de la alteración de la gluconeogenia. Es más frecuente en lactantes y niños que en adultos. Las situaciones de estrés, como las infecciones, los traumatismos o los procedimientos quirúrgicos, pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda en estos pacientes, manifestada por vómitos incoercibles, dolor abdominal, hipotensión, coma y colapso vascular. La muerte puede producirse de forma rápida si no se inicia tratamiento con corticoides de forma inmediata.

RESUMEN

INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL (HIPOSUPRARRENALISMO)

- La insuficiencia corticosuprarrenal primaria puede ser aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o crónica (enfermedad de Addison).
- En Occidente, la insuficiencia suprarrenal crónica es secundaria, principalmente, a una suprarrenalitis autoinmunitaria, que se presenta en el contexto de síndromes poliendocrinos autoinmunitarios.
- Las otras causas de hiposuprarrenalismo crónico son la tuberculosis y las infecciones producidas por patógenos oportunistas asociados al virus de la inmunodeficiencia humana y a tumores metastásicos en las glándulas suprarrenales.
- Habitualmente, los pacientes refieren cansancio, debilidad y trastornos digestivos. La insuficiencia corticosuprarrenal primaria también se caracteriza por concentraciones elevadas de ACTH con pigmentación cutánea asociada.

NEOPLASIAS CORTICOSUPRARRENALES

Por lo comentado sobre la hiperfunción corticosuprarrenal, es evidente que las neoplasias suprarrenales funcionantes pueden ser responsables de cualquiera de las diversas formas de hipersuprarrenalismo. **Mientras que los adenomas funcionantes se asocian con mayor frecuencia a hiperaldosteronismo y síndrome de Cushing, los carcinomas son, más habitualmente, neoplasias virilizantes.** Sin embargo, no todas las neoplasias corticosuprarrenales elaboran hormonas esteroideas. La determinación de si una neoplasia cortical es funcionante o no se basa en la valoración clínica y en la medición de las hormonas y sus metabolitos en el laboratorio.

MORFOLOGÍA

Los **adenomas corticosuprarrenales** fueron descritos anteriormente, cuando se trataron el hipercortisolismo y el síndrome de Cushing. La mayoría de los adenomas corticales no producen hiperfunción y suelen ser hallazgos casuales en el momento de la autopsia o mediante estudios de imagen abdominal por causas no relacionadas. De hecho, la denominación de **«incidentaloma suprarrenal»** se ha mantenido en el léxico médico para describir estos tumores descubiertos incidentalmente. La superficie de corte de los adenomas suele ser de color amarillo o pardo-amarillento debido a la presencia de lípidos dentro de las células neoplásicas (v. fig. 20.37). Como norma general, son pequeños, con un diámetro medio de 1-2 cm. Microscópicamente, los adenomas están compuestos de células similares a las de la corteza suprarrenal normal. Igual que sucede en otras neoplasias endocrinas, puede aparecer pleomorfismo en neoplasias benignas, por lo que no es un dato fiable de malignidad.

Los **carcinomas corticosuprarrenales** son neoplasias infrecuentes que pueden aparecer a cualquier edad, incluso en la infancia. Dos causas raras congénitas de carcinomas corticales suprarrenales son los síndromes de Li-Fraumeni (v. capítulo 6) y de Beckwith-Wiedemann (v. capítulo 7). En la mayoría de los casos, los carcinomas corticosuprarrenales son lesiones grandes invasivas que sobrepasan la glándula suprarrenal nativa. Al corte, típicamente, los carcinomas corticosuprarrenales son lesiones abigarradas y mal delimitadas, y que contienen áreas de necrosis,

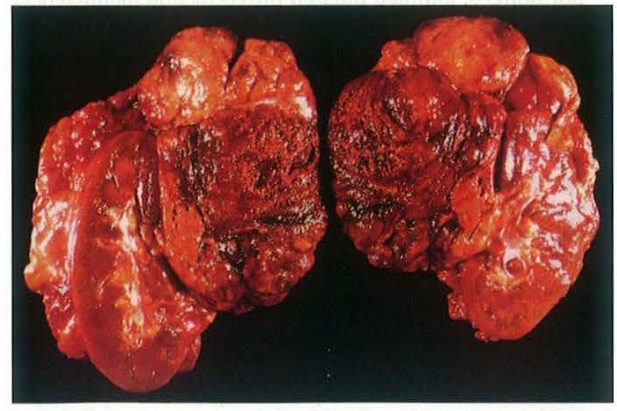


Figura 20.42 Carcinoma suprarrenal. El tumor reduce el tamaño del riñón y comprime el polo superior del mismo. Es muy hemorrágico y necrótico.

booksmedicos.org

hemorragia y cambios quísticos (fig. 20.42). Microscópicamente, pueden estar compuestos por células bien diferenciadas, similares a las observadas en los adenomas corticales, o células anómalas y pleomorfas, que pueden ser difíciles de distinguir de las que se observan en los carcinomas metastásicos indiferenciados de la glándula suprarrenal (fig. 20.43). Los cánceres suprarrenales muestran una gran tendencia a invadir las venas suprarrenal y cava, y los vasos linfáticos. Las metástasis hacia los ganglios regionales y periaórticos son frecuentes, así como la diseminación hematógena a distancia hacia los pulmones u otras vísceras. Las metástasis óseas son infrecuentes. La supervivencia mediana de los pacientes es de 2 años. Cabe destacar que **los carcinomas metastásicos de la corteza suprarrenal son significativamente más habituales que el carcinoma corticosuprarrenal primario.**

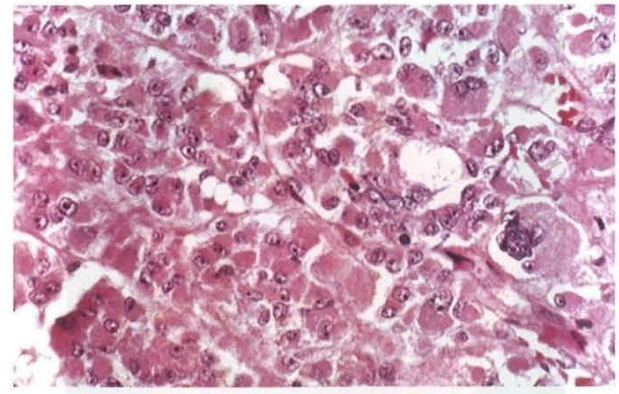


Figura 20.43 Carcinoma suprarrenal con anaplasia importante.

Médula suprarrenal

La médula suprarrenal es embriológica, funcional y estructuralmente diferente a la corteza suprarrenal. Está poblada por células procedentes de la cresta neural (células cromafines) y por sus células de soporte (sustentaculares). Las *células cromafines* se denominan de esta manera por su color pardo-negruzco tras su exposición al dicromato potásico. Sintetizan y secretan catecolaminas en respuesta a señales procedentes de las fibras nerviosas preganglionares en el sistema nervioso simpático. Similares grupos celulares están distribuidos a lo largo del cuerpo en el sistema paraganglionar extrasuprarrenal. Las enfermedades más importantes de la médula suprarrenal son las neoplasias, entre las que se encuentran tanto las neoplasias neuronales (incluidos neuroblastomas y tumores de células maduras ganglionares) como las neoplasias compuestas por células cromafines (feocromocitomas).

TUMORES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

Feocromocitoma

Los feocromocitomas son neoplasias compuestas por células cromafines que, como sus homólogas no neoplásicas, sintetizan y liberan catecolaminas y, en algunos casos, otras hormonas peptídicas. Estos tumores tienen bastante importancia porque, aunque son infrecuentes, dan lugar a una hipertensión corregible quirúrgicamente (al igual que los adenomas secretores de aldosterona).

Generalmente, los feocromocitomas siguen «la regla de los 10»:

- *El 10% de los feocromocitomas son extrasuprarrenales* y se presentan en lugares como el órgano de Zuckerkandl y el cuerpo carotídeo, donde suelen denominarse paragangliomas más que feocromocitomas.
- *El 10% de los feocromocitomas suprarrenales son bilaterales;* esta cifra representa más del 50% de los casos que se asocian a síndromes familiares.
- *El 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos,* aunque la hipertensión asociada representa una complicación grave y potencialmente mortal, incluso en los tumores benignos. La malignidad franca es más frecuente en las neoplasias de localización extrasuprarrenal.
- *El 10% de los feocromocitomas suprarrenales no se asocian a hipertensión.* Aproximadamente dos tercios del 90% que los presentan desarrollan episodios «paroxísticos», asociados con un aumento súbito de la presión arterial y palpitaciones, que a veces resultan mortales.

Una de las reglas «tradicionales» del 10% que se ha modificado es la relacionada con los casos familiares, ya que en la actualidad sabemos que *hasta el 25% de las personas que tienen feocromocitomas y paragangliomas son portadoras de una mutación en la línea germinal* en uno de al menos seis genes conocidos, incluidos *RET,* que causa los síndromes MEN de tipo 2 (descritos más adelante); *NF1,* que origina la neurofibromatosis de tipo 1 (v. capítulo 22); *VHL,* que provoca la enfermedad de von Hippel-Lindau (v. capítulos 14 y 23), y tres genes que codifican las correspondientes subunidades del complejo succinato deshidrogenasa (*SDHB, SDHC* y *SDHD*), que participa en el transporte de electrones por la mitocondria y la percepción del oxígeno. Se postula que la pérdida de función de una o más de estas subunidades causa la estabilización del factor de transcripción inducible por la hipoxia 1α (HIF-1α), fomentando la oncogenia.

MORFOLOGÍA

Los feocromocitomas varían desde lesiones pequeñas circunscritas limitadas a la glándula suprarrenal hasta grandes masas hemorrágicas que pesan varios kilogramos. Al corte, los feocromocitomas pequeños son lesiones bien definidas y amarillentas que comprimen la glándula suprarrenal adyacente (fig. 20.44). Las lesiones mayores suelen ser hemorrágicas, necróticas y quísticas y, habitualmente, sobrepasan la glándula suprarrenal. La incubación del tejido fresco con soluciones de dicromato potásico vuelve el tumor de color marrón, como se ha descrito anteriormente.

Microscópicamente, los feocromocitomas están compuestos por células cromafines, de poligonales a fusiformes, y por sus células de soporte, compartimentadas en pequeños nidos con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 20.44 Feocromocitoma. El tumor se encuentra rodeado por una corteza adelgazada y muestra áreas de hemorragia. Se observa la glándula suprarrenal residual en forma de coma *(parte inferior)*.

una rica red vascular (fig. 20.45). El citoplasma de las células neoplásicas con frecuencia tiene un fino aspecto granular, que se pone de relieve con distintas tinciones de plata, por la presencia de gránulos que contienen catecolaminas. La microscopia electrónica muestra un número variable de gránulos electrodensos unidos a la membrana, que representan catecolaminas y, a veces, otros péptidos. Con frecuencia, el núcleo de las células neoplásicas es bastante pleomorfo. Algunas lesiones benignas pueden infiltrar la cápsula y los vasos y mostrar además pleomorfismo celular. **Por tanto, el diagnóstico definitivo de malignidad en los feocromocitomas se basa en la presencia de metástasis.** Estas pueden afectar a los ganglios linfáticos regionales, así como a localizaciones más distantes, como el hígado, los pulmones y huesos.

Características clínicas

La principal manifestación clínica del feocromocitoma es la hipertensión, que aparece en un 90% de los pacientes. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con hipertensión desarrollan episodios paroxísticos, que se describen como un aumento abrupto y rápido de la presión arterial, asociado a taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudoración, temblor y sensación de aprehensión. Estos episodios pueden asociarse también a dolor abdominal o torácico, náuseas o vómitos. Se producen episodios paroxísticos aislados de hipertensión en menos de la mitad de los pacientes y lo habitual es que presenten un aumento crónico mantenido de la presión arterial, marcado por los paroxismos descritos. El incremento de la presión arterial se induce por una liberación súbita de catecolaminas, que pueden precipitar de forma aguda una insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, infarto de miocardio, fibrilación ventricular y accidentes cerebrovasculares. Las complicaciones cardíacas se han explicado por la denominada *miocardiopatía por catecolaminas* o *inestabilidad miocárdica y arritmias ventriculares inducidas por catecolaminas*. En algunos casos, los feocromocitomas secretan otras hormonas, como ACTH y somatostatina, y pueden asociarse a características clínicas relacionadas con los efectos de estas o de otros péptidos hormonales. El diagnóstico analítico se basa en la demostración de un incremento de la excreción urinaria de catecolaminas libres y sus metabolitos, como el ácido vainillilmandélico y metanefrinas. El tratamiento de los feocromocitomas benignos aislados consiste en la extirpación quirúrgica. Las lesiones multifocales pueden precisar tratamiento médico a largo plazo para la hipertensión.

Neuroblastoma y otras neoplasias neuronales

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la infancia. Estas neoplasias se presentan con mayor frecuencia en los primeros 5 años de vida y pueden originarse durante la lactancia. Los neuroblastomas pueden aparecer en cualquier localización del sistema nervioso simpático y, ocasionalmente, dentro del cerebro, pero son más frecuentes en el abdomen; la mayoría de los casos se desarrollan en la médula suprarrenal o en los ganglios simpáticos retroperitoneales. La mayor parte de los neuroblastomas son esporádicos, aunque también pueden presentarse casos familiares. Estos tumores se describen en el capítulo 7, junto con otras neoplasias pediátricas.

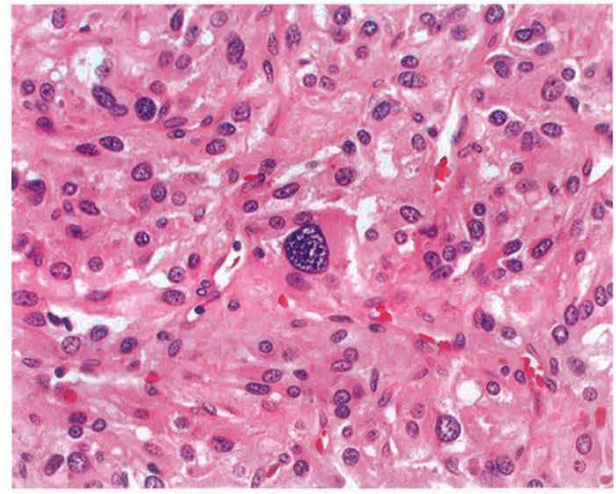


Figura 20.45 Microfotografía de un feocromocitoma que muestra los característicos nidos de células con citoplasma abundante. En esta preparación no se ven los gránulos que contienen catecolaminas. No es infrecuente encontrar células anómalas (como la que se muestra en el *centro* de esta imagen), incluso en feocromocitomas benignos.

booksmedicos.org

Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN)

Los síndromes MEN son un grupo de enfermedades congénitas causadas por lesiones proliferativas (hiperplasias, adenomas y carcinomas) en múltiples órganos endocrinos. Al igual que otros trastornos neoplásicos heredados (v. capítulo 6), los tumores endocrinos asociados a síndromes MEN tienen ciertas características diferenciales que contrastan con sus homólogos esporádicos:

- Estos tumores se presentan a una edad más temprana que los cánceres esporádicos.
- Aparecen en múltiples órganos endocrinos, ya sea de forma sincrónica (al mismo tiempo) o metacrónica (en diferentes momentos).
- Incluso en un órgano, los tumores son, con frecuencia, multifocales.
- Normalmente, las neoplasias vienen precedidas por un estadio asintomático de hiperplasia endocrina que afecta a la célula de origen del tumor (p. ej., los pacientes con MEN-2 presentan, prácticamente en todos los casos, hiperplasia de células C en el parénquima tiroideo adyacente a los carcinomas medulares de la glándula tiroidea).
- Estos tumores, generalmente son más agresivos y recidivantes que los casos de neoplasias endocrinas similares que se presentan de forma esporádica.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 1

El síndrome MEN-1 se debe a mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores *MEN1*, que codifica la proteína llamada menina. La menina es un componente de varios complejos de factores de transcripción y la pérdida de su función determina una desregulación de los elementos que se unen a ella, fomentando la aparición de neoplasias endocrinas. Entre los órganos habitualmente afectados están la glándula paratiroidea, el páncreas y la hipófisis (glándula pituitaria) –«las tres P»–.

- *Glándula paratiroidea.* El *hiperparatiroidismo primario* es la manifestación más frecuente de la MEN-1 (80-95% de los pacientes) y es la primera manifestación del trastorno en la mayoría de los casos, y en casi todos los pacientes se detecta a los 40-50 años de edad. Las anomalías paratiroideas comprenden hiperplasia y adenomas.
- *Páncreas.* Los tumores endocrinos del páncreas son la principal causa de muerte en la MEN-1. Normalmente, estos tumores son agresivos y se presentan con una enfermedad metastásica. A menudo, los tumores endocrinos del páncreas son funcionantes (es decir, secretan hormonas). El síndrome de Zollinger-Ellison, asociado a gastrinomas, y la hipoglucemia, asociada a los insulinomas, son las manifestaciones endocrinas habituales.
- *Hipófisis.* El tumor hipofisario más frecuente en pacientes con síndrome MEN-1 es un macroadenoma secretor de prolactina. En algunos casos, se desarrolla acromegalia asociada a tumores secretores de somatotropina.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2

El síndrome MEN-2 comprende, en realidad, dos grupos diferenciados de trastornos que se unifican por la aparición de mutaciones activadoras (es decir, con ganancia de función) del protooncogén ***RET*** en el locus cromosómico 10q11.2. En los síndromes MEN-2 se ha reconocido una intensa correlación entre genotipo y fenotipo, y las diferencias en los patrones de mutación son responsables de las características variables de los dos subtipos. Los síndromes MEN-2 se heredan siguiendo un patrón autosómico dominante.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A

Los órganos afectados habitualmente en el síndrome MEN-2A son los siguientes:

- *Glándula tiroidea:* el carcinoma medular de esta localización se desarrolla prácticamente en todos los casos no tratados y los tumores suelen presentarse en las dos primeras décadas de la vida. Habitualmente, las neoplasias son multifocales y se pueden encontrar focos de hiperplasia de células C en la glándula tiroidea adyacente. El *cáncer medular tiroideo familiar* aparece en una variante de MEN-2A, sin las otras manifestaciones características que se recogen aquí. En comparación con el síndrome MEN-2, el carcinoma medular familiar suele aparecer a una edad más avanzada y sigue una evolución menos activa.
- *Médula suprarrenal:* los feocromocitomas suprarrenales aparecen en el 50% de los pacientes. Por fortuna, no más del 10% de estos tumores son malignos.
- *Glándula paratiroidea:* aproximadamente el 10-20% de los pacientes desarrollan hiperplasia de la glándula paratiroidea con manifestaciones de hiperparatiroidismo primario.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B

Un cambio en un solo aminoácido en RET, distinto de las mutaciones propias de la MEN-2A, parece responsable de prácticamente todos los casos de MEN-2B. Los pacientes desarrollan carcinoma medular de tiroides, que suelen ser multifocales y más agresivos que los asociados a la MEN-2A, y feocromocitomas. La MEN-2B se caracteriza por:

- *El hiperparatiroidismo primario no aparece* en los pacientes con MEN-2B.
- Las *manifestaciones extraendocrinas* se observan, de forma característica, en pacientes con MEN-2B. Entre ellas se encuentran los ganglioneuromas de localizaciones mucosas (tubo digestivo, labios, lengua) y un *hábito marfanoide*, en el que los huesos demasiado largos del esqueleto axial confieren un aspecto similar al observado en el síndrome de Marfan (v. capítulo 7).

Antes del desarrollo de las pruebas genéticas, los familiares de los individuos con síndromes MEN-2 eran evaluados con pruebas bioquímicas realizadas anualmente, que, con frecuencia, carecían de sensibilidad. Actualmente, las pruebas genéticas habituales identifican los portadores de la mutación de *RET* de forma precoz y más fiable entre los familiares de pacientes con MEN-2. Todas las personas portadoras de mutaciones en la línea germinal de RET deberían ser sometidas a una tiroidectomía profiláctica para prevenir el desarrollo de carcinomas medulares.

LECTURAS RECOMENDADAS

Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ, et al: Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of a NCI-NIDDK workshop, *Pancreas* 42:1227-1237, 2013. *[Este resumen del grupo de trabajo analiza la relación*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

entre la diabetes y el cáncer pancreático y la recientemente descrita entidad que se llama diabetes de tipo 3c o pancreatógena. Una de las causas de diabetes de tipo 3c es el cáncer de páncreas.]

Asa SL, Ezzat S: Genomic approaches to problems in pituitary neoplasia, *Endocr Pathol* 25:209-213, 2014. *[Revisión de la genómica de las neoplasias hipofisarias elaborada por dos de los autores más reconocidos sobre estos tumores.]*

Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al: Diagnosis and management of adrenal insufficiency, *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:216-226, 2015. *[Revisión de orientación clínica sobre la etiología de la insuficiencia suprarrenal aguda y crónica.]*

Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al: Primary hyperparathyroidism, *Nat Rev Dis Primers* 2:16033, 2016. *[Esta revisión sigue el formato de otras publicadas en esta revista en la que se publican numerosas figuras resumen y revisiones elaboradas para una audiencia amplia. Se recomienda al lector que revise de forma periódica esta revista si desea encontrar información sobre otras enfermedades pertinentes.]*

Burman KD, Wartofsky L: Clinical practice, *Thyroid nodules, N Engl J Med* 373:2347-2356, 2015. *[Autorizada revisión sobre la etiología y el tratamiento de los nódulos tiroideos. Suplemento útil para el comentario del capítulo.]*

DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al: Type 2 diabetes mellitus, *Nat Rev Dis Primers* 1:15019, 2015. *[Excelente revisión sobre la diabetes de tipo 2, también con figuras resumen sobre la fisiopatología y las complicaciones. El nivel de este comentario queda fuera del objetivo de este capítulo, pero los lectores pueden consultar esta revisión para aumentar sus conocimientos.]*

De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-918, 2016. *[Excelente revisión de orientación clínica sobre la etiología del hipertiroidismo, incluidas las causas frecuentes y poco frecuentes.]*

Dralle H, Machens A, Basa J, et al: Follicular cell-derived thyroid cancer, *Nat Rev Dis Primers* 1:15077, 2015. *[Revisión actualizada sobre los cánceres de la glándula tiroidea, incluidas las neoplasias foliculares y papilares. Igual que sucede con las demás revisiones de esta revista, este texto aborda los aspectos genéticos, los síntomas, el diagnóstico y el tratamiento y puede considerarse un suplemento muy útil al texto para los lectores interesados.]*

Faillot S, Assie G: Endocrine tumors: the genomics of adrenocortical tumors, *Eur J Endocrinol* 174:R249-R265, 2016. *[A diferencia del artículo de TCGA y que se centra en los cánceres corticosuprarrenales, esta revisión también analiza la genética de otras patologías suprarrenales, incluidos los adenomas y la hiperplasia primaria.]*

Higham CE, Johannsson G, Shalet SM: Hypopituitarism, *Lancet* 388:2403-2415, 2016. *[Revisión actualizada sobre el hipopituitarismo, incluidos la etiología y el tratamiento.]*

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: Cushing's syndrome, *Lancet* 386:913-927, 2015. *[Revisión definitiva sobre el síndrome de Cushing, que incluye genética, fisiopatología, diagnóstico analítico, síntomas y tratamiento. Este texto es exhaustivo y se puede emplear como suplemento para el texto.]*

Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al: Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors, *JAMA Oncol* 2:1023-1029, 2016. *[El artículo clave por el cual se modificó la nomenclatura de la entidad que hasta ese momento se denominaba variante folicular encapsulada de carcinoma papilar de la glándula tiroidea. Este artículo también es importante para comprender el concepto de «sobrediagnóstico», que es un aspecto cada vez más importante por el uso creciente de las técnicas radiológicas en los pacientes.]*

Pociot F, Lernmark A: Genetic risk factors for type 1 diabetes, *Lancet* 387:2331-2339, 2016. *[Reciente revisión sobre la compleja genética de la diabetes de tipo 1, sobre todo los alelos HLA y cómo pueden interaccionar con el entorno.]*

Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al: The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity, *Lancet* 383:1084-1094, 2014. *[Excelente revisión sobre la heterogeneidad etiológica de la entidad que llamamos «diabetes» y cómo contribuyen los múltiples factores genéticos y ambientales al fenotipo de la hiperglucemia.]*

Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al: Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma, *Cancer Cell* 29:723-736, 2016. *[Estudio definitivo de The Cancer Genome Atlas (TCGA) sobre la genómica de los cánceres corticosuprarrenales.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 21

Huesos, articulaciones y tumores de tejidos blandos

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hueso 797
Estructura básica y función del hueso 797
Matriz 797
Células 797
Desarrollo 798
Homeostasis y remodelación 799
Malformaciones congénitas del hueso y el cartílago 799
Acondroplasia 800
Displasia tanatofórica 800
Enfermedades del colágeno de tipo I (osteogenia imperfecta) 800
Osteopetrosis 800
Enfermedades metabólicas del hueso 801
Osteopenia y osteoporosis 801
Raquitismo y osteomalacia 802
Hiperparatiroidismo 802
Enfermedad de Paget ósea (osteítis deformante) 803
Fracturas 805
Cicatrización de las fracturas 805
Osteonecrosis (necrosis avascular) 806
Osteomielitis 806
Osteomielitis piógenas 806
Osteomielitis por micobacterias 807
Tumores y lesiones seudotumorales del hueso 808
Tumores formadores de hueso 808
Tumores formadores de cartílago 810
Tumores de origen desconocido 812
Lesiones que simulan neoplasias primarias 814
Tumores metastásicos 816
Articulaciones 817
Artritis 817
Artrosis 817
Artritis reumatoide 818
Artritis idiopática juvenil 821
Espondiloartropatías seronegativas 822
Artritis infecciosa 822
Artritis de Lyme 822
Artritis inducida por cristales 823
Tumores y lesiones seudotumorales articulares 826
Ganglión y quistes sinoviales 826
Tumor de células gigantes tenosinovial 826
Tumores de tejidos blandos 827
Tumores de tejido adiposo 828
Lipoma 828
Liposarcoma 828
Tumores fibrosos 828
Fascitis nodular 828
Fibromatosis 828
Tumores de músculo esquelético 830
Rabdomiosarcoma 830
Tumores de músculo liso 830
Leiomioma 830
Leiomiosarcoma 831
Tumores de origen incierto 831
Sarcoma sinovial 831
Sarcoma pleomorfo indiferenciado 831

Hueso

ESTRUCTURA BÁSICA Y FUNCIÓN DEL HUESO

Las funciones del hueso incluyen soporte mecánico, transmisión de las fuerzas generadas por los músculos, protección de las vísceras, homeostasis mineral y formación de un nicho para la producción de células sanguíneas. Los elementos que constituyen el hueso son la matriz extracelular y células especializadas que se encargan de la producción y mantenimiento de la matriz.

Matriz

La matriz ósea está constituida por un componente orgánico llamado osteoide (35%) y un componente mineral (65%). En el seno de la matriz ósea, se encuentran diversas células óseas, entre las que se incluyen los osteocitos que depositan el hueso y los osteoclastos que lo reabsorben. Estas dos células mantienen la homeostasis del hueso. El osteoide corresponde principalmente a colágeno de tipo I con menor cantidad de glucosaminoglucanos y otras proteínas. La característica única de la matriz ósea, que es su dureza, viene condicionada por una molécula inorgánica, la hidroxiapatita ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$). La matriz ósea se sintetiza en una de dos formas histológicas, trenzada o laminar (fig. 21.1). El hueso trenzado se produce con rapidez, como ocurre durante el desarrollo fetal o la reparación de las fracturas, pero la disposición al azar de las fibras de colágeno le dota de menos integridad estructural que la que se obtiene con las fibras de colágeno paralelas presentes en el hueso laminar de producción más lenta. En el adulto siempre es anormal que exista hueso trenzado, pero no es específico de ninguna enfermedad ósea concreta. Un corte transversal de un hueso largo típico muestra una cortical densa extensa y una médula central constituida por trabéculas óseas separadas por médula.

Células

En el hueso, hay tres tipos de células fundamentales:

- *Osteoblastos*, localizados en la superficie de la matriz y que se encargan de la síntesis, el transporte y el ensamblaje de

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

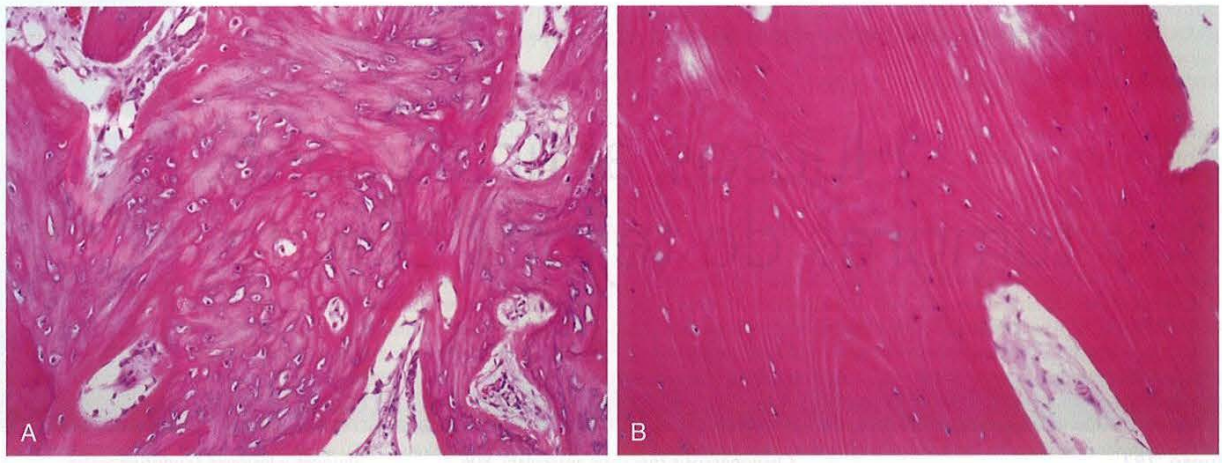


Figura 21.1 El hueso trenzado (A) es más celular y desorganizado que el hueso laminar (B).

la matriz ósea y regulan su mineralización (fig. 21.2A). Derivan de unas células madre mesenquimatosas, localizadas por debajo del periostio del hueso en desarrollo y, además, durante fases posteriores de la vida en el espacio medular.

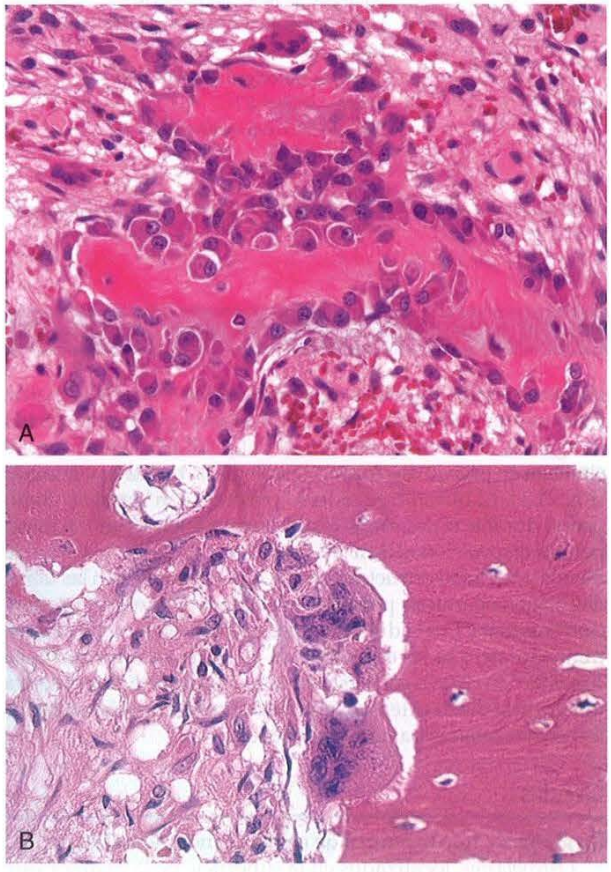


Figura 21.2 (A) Osteoblastos activos que sintetizan la matriz ósea. Las células fusiformes que rodean a estas células corresponden a células osteoprogenitoras. (B) Dos osteoclastos que reabsorben el hueso.

- *Osteocitos,* localizados dentro del hueso y que se encuentran interconectados por una intrincada red de prolongaciones citoplásmicas a través de unos túneles llamados canalículos. Los osteocitos contribuyen a controlar las concentraciones de calcio y fosfato, detectar las fuerzas mecánicas y convertirlas en actividad biológica, en un proceso que se llama mecanotransducción.
- *Osteoclastos,* localizados en la superficie del hueso y que corresponden a macrófagos multinucleados especializados, derivados de los monocitos circulantes y responsables de la resorción del hueso (fig. 21.2B). Los osteoclastos se ligan a la matriz ósea a través de unas integrinas en la superficie celular y crean una trinchera extracelular sellada (fosita de resorción). Las células secretan proteasas ácidas y neutras (sobre todo metaloproteinasas de matriz [MMP]) hacia la fosita, y estas enzimas reabsorben el hueso.

Desarrollo

Durante la embriogenia, el desarrollo de los huesos largos ocurre a partir de un molde de cartílago por un proceso de osificación endocondral. Se sintetiza un molde de cartílago *(primordio)* por las células precursoras mesenquimatosas. Hacia las 8 semanas de gestación, se reabsorbe la parte central de este molde y se crea el canal medular. De forma simultánea, en el tercio medio del hueso *(diáfisis)* los osteoblastos comienzan a depositar la corteza por debajo del periostio y producen el *centro de osificación primaria* y el hueso empieza a crecer en sentido radial. En cada extremo longitudinal *(epífisis)*, la osificación endocondral avanza en sentido centrífugo *(centro de osificación secundaria)*. Al final una lámina de cartílago, queda atrapada entre los dos centros de osificación en expansión y se forma la *fisis* o *placa de crecimiento* (fig. 21.3). Los condrocitos de esta placa de crecimiento proliferan, se hipertrofian y sufren apoptosis de forma secuencial. En la región de apoptosis, la matriz se mineraliza y es invadida por capilares, que aportan nutrientes para los osteoblastos, que sintetizan el osteoide. Este proceso determina el crecimiento longitudinal del hueso.

Por el contrario, la osificación intramembranosa permite el desarrollo de los huesos planos. Por ejemplo, los huesos del cráneo se forman por los osteoblastos directamente a partir de una capa de tejido fibroso, sin un molde de cartílago.

booksmedicos.org

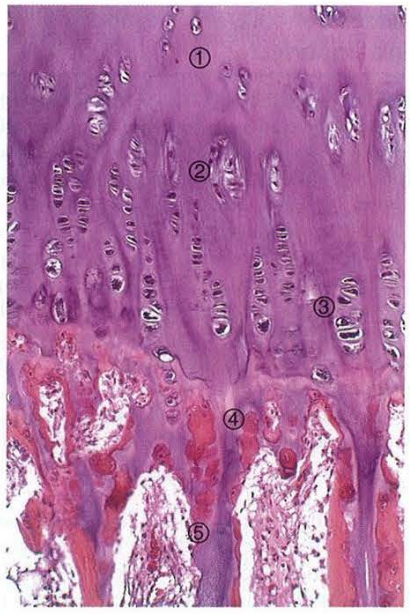


Figura 21.3 Placa de crecimiento activa con osificación endocondral en evolución. 1, zona de reserva. 2, zona de proliferación. 3, zona de hipertrofia. 4, zona de mineralización. 5, esponjosa primaria.

El aumento de tamaño de los huesos planos se produce por el depósito de hueso nuevo sobre una superficie preexistente.

Homeostasis y remodelación

El esqueleto del adulto parece estático, pero en realidad se recambia de forma constante a través de un proceso estrechamente regulado, que se llama remodelación. La remodelación sucede en un lugar microscópico que se llama unidad multicelular ósea o básica (UMB), que corresponde a una unidad de la actividad acoplada de osteoblasto y osteoclasto en la superficie ósea.

Los acontecimientos que ocurren en la UMB se regulan por interacciones intercelulares y citocinas (fig. 21.4). Una importante vía de transmisión de señales que controla la remodelación implica a tres factores: 1) el activador del receptor transmembrana de NF-κB (RANK), que se expresa en los precursores de los osteoclastos; 2) el ligando de RANK (RANKL), que se expresa en los osteoblastos y las células estromales medulares, y 3) la osteoprotegerina (OPG), un receptor de «desintegración» secretado, elaborado por los osteoblastos y que puede bloquear la interacción entre RANK y RANKL. La transmisión de señales por RANK activa al factor de transcripción NF-κB, esencial para la generación y la supervivencia de los osteoclastos. Otra vía importante es el factor estimulador de las colonias de monocitos (M-CSF), producido por los osteoblastos. Las proteínas WNT, elaboradas por diversas células, se unen a los receptores LRP5 y LRP6 de los osteoblastos y estimulan la producción de OPG. La importancia de estas vías se pone de manifiesto en las infrecuentes, aunque muy informativas, mutaciones en la línea germinal de los genes *OPG*, *RANK*, *RANKL* y *LRP5*, que ocasionan graves trastornos en el metabolismo óseo (v. más adelante).

La resorción o la formación de hueso se favorecen por cambios del cociente RANK-OPG. Entre los factores sistémicos que influyen sobre este equilibrio se encuentran las hormonas, la vitamina D, las citocinas inflamatorias (como IL-1) y los factores de crecimiento (como los factores morfógenos óseos). Los mecanismos son complejos, pero la hormona paratiroidea (PTH), la IL-1 y los glucocorticoides favorecen la diferenciación de los osteoclastos y el recambio óseo, mientras que las BMP y las hormonas sexuales (estrógenos, testosterona) suelen bloquear la diferenciación y la actividad de los osteoclastos porque favorecen la expresión de OPG.

La máxima masa ósea se alcanza en los primeros años adultos tras la interrupción del crecimiento esquelético. Su valor predeterminado depende de muchos factores, como los polimorfismos de los receptores de la vitamina D y LRP5/6, la nutrición y la actividad física. A partir de la cuarta década, la resorción supera a la formación y esto se traduce en una reducción de la masa esquelética.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL HUESO Y EL CARTÍLAGO

Las malformaciones esqueléticas congénitas se suelen deber a mutaciones hereditarias y debutan en los estadios precoces

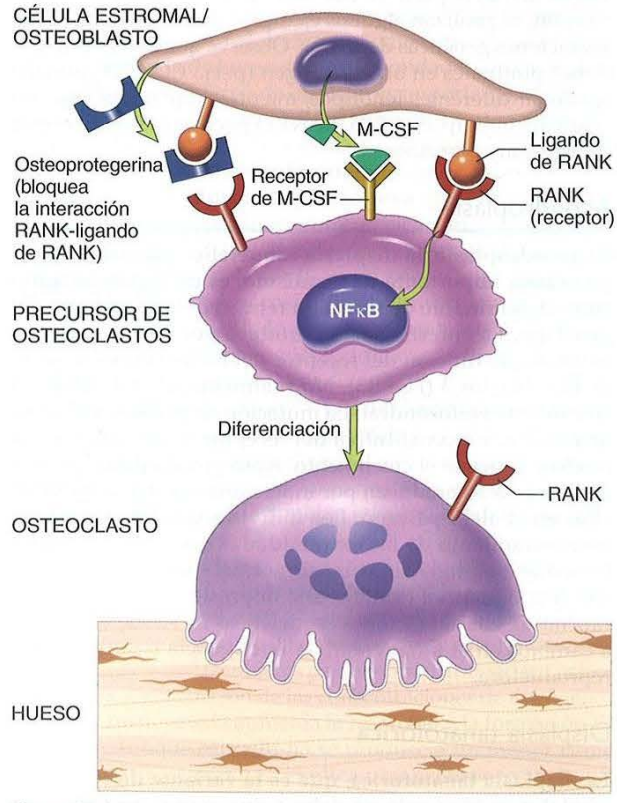


Figura 21.4 Mecanismos moleculares paracrinos que regulan la formación y la función de los osteoclastos. Los osteoclastos derivan de las mismas células mononucleares que se diferencian en macrófagos. RANKL unido a la membrana de los osteoblastos/células estromales se une a su receptor RANK localizado en la superficie celular de los precursores de los osteoclastos. Esta interacción en presencia de factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) determina que las células precursoras se conviertan en osteoclastos funcionales. Las células estromales también secretan osteoprotegerina (OPG), que se comporta como un receptor de «desintegración» para RANKL, evitando su unión al receptor RANK en los precursores de los osteoclastos. En consecuencia, la OPG evita la reabsorción ósea porque inhibe la diferenciación de los osteoclastos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la formación ósea. El espectro de lesiones de este grupo es amplio y el sistema de clasificación no está estandarizado. A continuación, se analizan las principales enfermedades en función de la patogenia conocida.

Las malformaciones congénitas pueden deberse a alteraciones localizadas en la migración y la condensación del mesénquima (disostosis) o a una desorganización global del hueso y/o el cartílago (displasia). Las disostosis se deben a defectos en la formación de las condensaciones mesenquimatosas y su diferenciación a un molde cartilaginoso. Las formas más frecuentes son la ausencia completa de un hueso o dedo *(aplasia)*, la presencia de huesos o dedos adicionales *(dedo supernumerario)* y las fusiones anormales de los huesos (p. ej., *sindactilia* y *craneosinostosis*). En las disostosis, es frecuente encontrar alteraciones genéticas en los genes de homeocaja, las citocinas y los receptores de las citocinas. Por el contrario, las displasias se deben a mutaciones en los genes que controlan el desarrollo o la remodelación de todo el esqueleto. Es importante recordar que, igual que sucede en las malformaciones de otros tejidos, el término *displasia* implica un crecimiento anormal en lugar de una lesión premaligna, como sucede cuando se emplea este término en el contexto de las neoplasias (v. capítulo 6).

Se han descrito más de 350 disostosis y displasias esqueléticas, la mayor parte de ellas muy poco frecuentes. A continuación, se analizan algunos ejemplos de enfermedades con alteraciones genéticas definidas. Observe que diversas mutaciones puntuales en un mismo gen (p. ej., *COL2A1*) pueden ocasionar diferentes fenotipos, mientras que mutaciones en genes distintos (p. ej., *LRP5, RANKL*) pueden causar fenotipos clínicos muy parecidos.

Acondroplasia

La acondroplasia, la displasia esquelética más frecuente y una causa importante de enanismo, es un trastorno autosómico dominante debido a un retraso del crecimiento del cartílago. La enfermedad se produce por mutaciones con ganancia de función del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3). Normalmente, el FGF inhibe el crecimiento endocondral. La mutación de FGFR3 determina una activación constitutiva del receptor, lo que exagera su efecto y suprime el crecimiento. Aproximadamente un 90% de los casos se producen por mutaciones nuevas, casi todas ellas en el alelo paterno. Los individuos afectados tienen un acortamiento de las extremidades proximales, con un tronco de longitud relativamente normal y una cabeza grande con una llamativa frente y una depresión constante de la raíz nasal. Las alteraciones esqueléticas no se suelen asociar a cambios en la longevidad, la inteligencia o la capacidad reproductora.

Displasia tanatofórica

La displasia tanatofórica, que es la variante de enanismo mortal más frecuente, se debe a una menor proliferación de los condrocitos con desorganización de la zona de proliferación. Se debe también a mutaciones con ganancia de función de FGFR3, pero distintas de las que provoca la acondroplasia. Afecta a 1 de cada 20.000 nacidos vivos. Los individuos afectados tienen un acortamiento micromélico de los miembros, abombamiento frontal, macrocefalia relativa, una cavidad torácica pequeña y un abdomen en forma de campana. El escaso desarrollo de la cavidad torácica causa una insuficiencia respiratoria y estos pacientes suelen fallecer al nacer o poco después.

Enfermedades del colágeno de tipo I (osteogenia imperfecta)

La osteogenia imperfecta (OI), el trastorno hereditario más frecuente del tejido conjuntivo, es una enfermedad variada desde un punto de vista fenotípico y causada por deficiencias en la síntesis del colágeno de tipo I. La OI afecta principalmente al hueso y otros tejidos ricos en colágeno de tipo I (articulaciones, ojos, orejas, dientes y piel). Suele deberse a mutaciones autosómicas dominantes en los genes que codifican las cadenas α1 y α2 del colágeno de tipo I. Estos defectos producen un mal plegamiento de los polipéptidos de colágeno mutados e interfieren en el correcto ensamblaje de las cadenas de colágeno de tipo salvaje (una pérdida de función *dominante negativa*).

La alteración fundamental de la OI es la escasez de hueso, que determina una extrema fragilidad del esqueleto. Otros hallazgos son escleróticas azules por la reducción del contenido de colágeno, que hace que la esclerótica sea traslúcida y permita la visualización parcial de la coroides subyacente; pérdida de audición, por una deficiencia neurosensitiva y trastornos de la conducción por alteración en los huesos del oído medio; e imperfecciones dentales (dientes pequeños, de morfología anormal y de color amarillento azulado), por deficiencia de dentina.

La OI puede clasificarse en muchos subtipos clínicos, cuya gravedad es muy variable. La variante de tipo 2 es un extremo del espectro y siempre resulta mortal intraútero o durante el período perinatal. Por el contrario, los pacientes con el tipo 1 suelen tener una supervivencia normal, aunque con tendencia a las fracturas, sobre todo durante la infancia.

Osteopetrosis

La osteopetrosis, llamada también *enfermedad de los huesos marmóreos*, corresponde a un grupo de enfermedades genéticas poco frecuentes caracterizado por una reducción de la resorción ósea y una esclerosis simétrica difusa del esqueleto por una alteración en la formación o la función de los osteoclastos. El término *osteopetrosis* alude a la calidad pétrea de los huesos, pero en realidad se trata de huesos frágiles y que se fracturan con facilidad como si fueran tizas. La osteopetrosis se clasifica en variantes en función del tipo de herencia y la gravedad de los hallazgos clínicos.

La mayor parte de las mutaciones asociadas a la osteopetrosis interfieren en el proceso de acidificación de la fosita de resorción de los osteoclastos, necesaria para la disolución de la hidroxiapatita cálcica dentro de la matriz. Entre ellas se incluyen mutaciones autosómicas recesivas en la enzima anhidrasa carbónica 2 (CA2) o mutaciones en el gen *TCIRG1*, que codifica un componente de la ATPasa vacuolar que ayuda a mantener el pH ácido en los osteoclastos, esencial para la degradación del hueso. Los huesos afectados por osteopetrosis no tienen un canal medular y los extremos de los huesos largos son bulbosos (deformidad en matraz de Erlenmeyer) y de forma anormal. Los agujeros de conjunción son pequeños y comprimen los nervios que salen. La esponjosa primaria, que normalmente se elimina durante el crecimiento, persiste y llena la cavidad medular, sin dejar espacio para la médula hematopoyética.

La osteopetrosis grave del lactante es autosómica recesiva y suele producir la muerte por leucopenia, a pesar de una hematopoyesis extramedular extensa que puede asociarse a una hepatoesplenomegalia llamativa. La variante autosómica dominante leve puede no detectarse hasta la adolescencia o la edad adulta y se descubre al realizar estudios radiológicos

booksmedicos.org

por las fracturas de repetición. Estos individuos pueden tener leves defectos en los nervios craneales y anemia.

RESUMEN

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DE LOS HUESOS Y EL CARTÍLAGO

Las alteraciones de un solo hueso o un grupo localizado de huesos se denominan **disostosis** y aparecen por defectos en la migración y la condensación del mesénquima. Pueden cursar como falta de huesos, huesos supernumerarios o huesos con fusiones anormales. Las desorganizaciones globales de hueso y/o cartílago se llaman **displasias.** Las malformaciones congénitas pueden clasificarse en función del defecto genético al que se asocian:

- Las mutaciones de FGFR3 son responsables de la acondroplasia y la displasia tanatofórica, causas ambas de enanismo.
- Las mutaciones de los genes del colágeno de tipo I son la base de la mayor parte de los tipos de osteogenia imperfecta (enfermedad de los huesos frágiles), que se caracterizan por un defecto en la formación ósea con fragilidad esquelética.
- Las mutaciones de *CA2* y *TCIRG1* provocan osteopetrosis (con huesos duros, pero frágiles) y acidosis tubular renal.

ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL HUESO

Osteopenia y osteoporosis

El término *osteopenia* se refiere a una reducción de la masa ósea, mientras que *osteoporosis* alude a una osteopenia de suficiente gravedad como para aumentar de forma significativa el riesgo de fractura. Radiológicamente, la osteoporosis se define como una reducción de la masa ósea al menos 2,5 desviaciones estándar por debajo de la masa ósea máxima media, mientras que la osteopenia se define con valores de entre 1 y 2,5 veces la desviación estándar por debajo de la media. El trastorno puede ser localizado o generalizado (que afecta a todo el esqueleto). Aunque la osteoporosis puede ser secundaria a trastornos endocrinos (p. ej., hipertiroidismo), digestivos (p. ej., malnutrición) o fármacos (p. ej., corticoesteroides), la mayoría de los casos de osteoporosis son primarios.

Las formas más frecuentes de osteoporosis son la senil y la posmenopáusica. El siguiente análisis se centra principalmente en estos tipos de osteoporosis.

Patogenia

La masa ósea máxima se alcanza durante los primeros años adultos. Su valor viene condicionado por factores hereditarios, sobre todo polimorfismos en los genes que influyen sobre el metabolismo óseo (comentados más adelante), aunque también intervienen la actividad física, la potencia muscular, la dieta y el estado hormonal. Cuando se alcanza la masa esquelética máxima, el recambio óseo persiste y se genera una deficiencia neta de formación, que se traduce en una pérdida promedio del 0,7% de la masa ósea cada año. Aunque todavía falta mucho por aprender, los descubrimientos acerca de la biología molecular de la formación y la resorción óseas han aportado nuevos conocimientos sobre la patogenia de la osteoporosis (fig. 21.5):

- *Cambios relacionados con la edad.* Los osteoblastos de los ancianos tienen una menor capacidad proliferativa y biosintética y una menor respuesta a los factores de crecimiento en comparación con los de adultos jóvenes. El resultado neto es una menor capacidad de elaborar hueso.

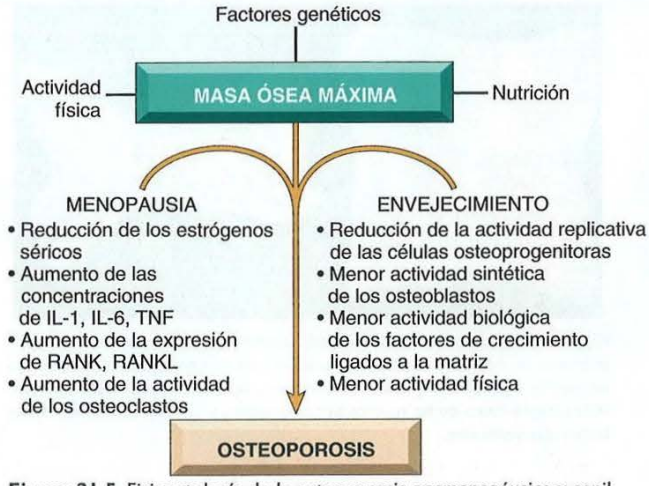


Figura 21.5 Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil (v. texto).

Esta variante de osteoporosis, que se denomina *osteoporosis senil*, se clasifica dentro de las osteoporosis *por bajo recambio.*

- *Reducción de la actividad física.* La menor actividad física asociada al envejecimiento normal contribuye también a la osteoporosis senil. Las fuerzas mecánicas estimulan la remodelación normal del hueso, como se puede comprobar por la pérdida de hueso de las extremidades inmovilizadas o paralizadas. El tipo de ejercicio es importante, dado que la magnitud de la carga influye más sobre la densidad ósea que el número de ciclos de carga. Por eso, los ejercicios de resistencia, como el levantamiento de peso, son más eficaces para aumentar la masa ósea que las actividades de resistencia repetitivas, como el ciclismo.
- *Factores genéticos.* Los defectos monogénicos (p. ej., mutaciones de *LRP5*) solo explican un pequeño porcentaje de los casos de osteoporosis. Los polimorfismos de otros genes se han vinculado con la osteoporosis en estudios de asociación pangenómicos, destacando los de la vía de transmisión de señales Wnt.
- *Estado nutricional del calcio.* Los adolescentes (sobre todo las chicas) suelen ingerir poco calcio en la dieta, un factor que limita la masa ósea máxima. La deficiencia de calcio, el aumento de las concentraciones de PTH y la menor concentración de vitamina D también influyen sobre la aparición de osteoporosis senil.
- *Factores hormonales.* En la década siguiente a la menopausia, la reducción anual de la masa ósea puede alcanzar un 2% del hueso cortical y un 9% del medular. La *deficiencia de estrógenos* es el principal factor que causa este fenómeno y casi un 40% de las mujeres posmenopáusicas sufren osteoporosis. La reducción de las concentraciones de estrógenos tras la menopausia aumenta la resorción y la formación de hueso, aunque esta última se produce a un menor ritmo que la primera, lo que explica una osteoporosis *de alto recambio.* La reducción de los estrógenos puede aumentar la secreción de citocinas inflamatorias por los monocitos. Estas citocinas estimulan el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos porque incrementan las concentraciones de RANKL, reducen la expresión de OPG, disminuyen la proliferación de los osteoclastos y evitan la apoptosis de los mismos. Algunas citocinas, como la IL-6, el TNF-α y la IL-1, también se han vinculado con la osteoporosis posmenopáusica, tanto de forma independiente como en calidad de mediadores distales de la transmisión de señales de los estrógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

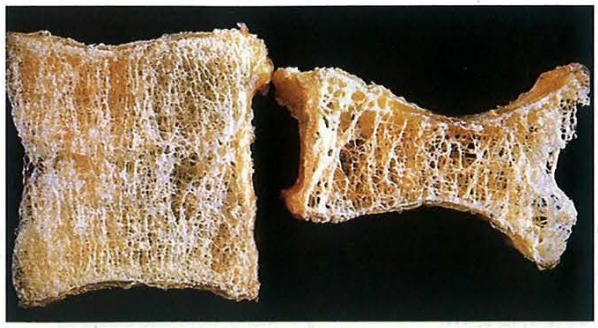


Figura 21.6 Cuerpo vertebral osteoporótico *(derecha)* acortado por fracturas de compresión en comparación con un cuerpo vertebral normal *(izquierda)*. Obsérvese que las vértebras osteoporóticas presentan una pérdida característica de las trabéculas horizontales y un engrosamiento de las trabéculas verticales.

MORFOLOGÍA

La característica de la osteoporosis es un hueso normal histológicamente, pero en menor cantidad. Todo el esqueleto se afecta en la osteoporosis senil y posmenopáusica, pero algunos huesos se suelen afectar más. En la posmenopáusica, el aumento de la actividad osteoclástica suele afectar sobre todo a los huesos o partes de los mismos con una gran superficie, como el compartimento trabecular de los cuerpos vertebrales (fig. 21.6). Las láminas trabeculares se perforan, adelgazan y pierden sus interconexiones (fig. 21.7), lo que provoca microfracturas progresivas y culmina en el colapso vertebral.

Curso clínico

Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis dependen de los huesos afectados. Las fracturas vertebrales que aparecen en las regiones torácica y lumbar son dolorosas y, cuando son múltiples, pueden traducirse en una reducción significativa de la talla y diversas deformidades, como la *lordosis* lumbar y la *cifoescoliosis*. La inmovilidad asociada a las fracturas del cuello femoral, la pelvis o la columna se puede seguir de complicaciones, como la embolia pulmonar y la neumonía, responsables de 40.000-50.000 muertes anuales.

La osteoporosis no se puede identificar con fiabilidad en las radiografías simples hasta que se pierde un 30-40% de la masa ósea, y la determinación de las concentraciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en la sangre no permite el diagnóstico. Por tanto, es difícil realizar una detección selectiva de la osteoporosis en personas asintomáticas. Las mejores estimaciones de la pérdida de hueso, además de la biopsia (que no se suele realizar con este fin), son la absorciometría de rayos X de energía doble y la tomografía computarizada cuantitativa, técnicas que miden la densidad ósea.

La prevención y el tratamiento de la osteoporosis senil y posmenopáusica incluyen ejercicio, ingesta adecuada de calcio y vitamina D y fármacos que reducen la resorción ósea (bisfosfonatos). Los bisfosfonatos reducen la actividad de los osteoclastos e inducen la apoptosis de los mismos. El denosumab, un anticuerpo frente a RANKL que bloquea la activación de los osteoclastos, ha obtenido prometedores resultados en algunas variantes de osteoporosis posmenopáusica. El principal reto de la farmacoterapia de la osteoporosis ha sido la incapacidad de desacoplar la formación y la resorción de hueso. Se están realizando ensayos clínicos con fármacos nuevos que tratan de superar esta limitación. Aunque se ha empleado el tratamiento hormonal de la menopausia para prevenir las fracturas, las complicaciones, sobre todo la trombosis venosa profunda y el accidente cerebrovascular, han llevado a buscar otros moduladores de los receptores de estrógenos más selectivos.

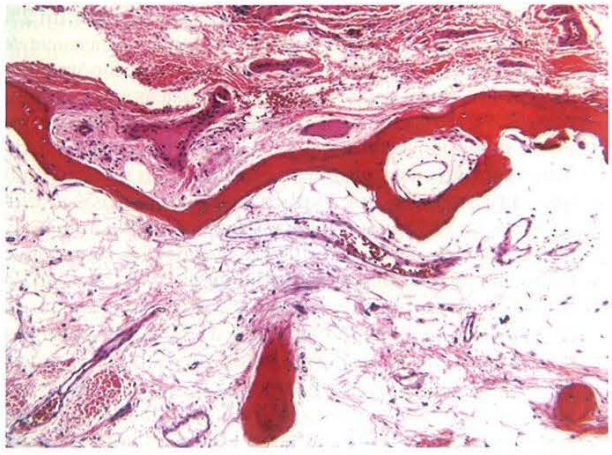


Figura 21.7 En la osteoporosis avanzada se observa un adelgazamiento marcado del hueso trabecular medular *(abajo)* y cortical *(arriba)*.

Raquitismo y osteomalacia

El raquitismo y la osteomalacia son manifestaciones de la deficiencia de vitamina D o su metabolismo anormal (v. capítulo 8). El *raquitismo* es un trastorno de niños, en los que se altera el depósito de hueso en las placas de crecimiento. La *osteomalacia* es la variante adulta, en la cual el hueso que se forma durante la remodelación está poco mineralizado, con la consiguiente predisposición a las fracturas. El defecto fundamental es un trastorno de la mineralización y la consiguiente acumulación de matriz no mineralizada.

Hiperparatiroidismo

Una producción y actividad excesivas de la PTH se traduce en un aumento de la actividad osteoclástica, con resorción del hueso y osteopenia. Aunque se afecta todo el esqueleto, la osteopenia es más llamativa radiológicamente en algunos huesos (p. ej., falanges). El hiperparatiroidismo aislado alcanza la frecuencia máxima en los adultos de mediana edad y algo más pronto cuando forma parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN de tipos I y IIA).

Patogenia

Como se comentó en el capítulo 20, la PTH juega un papel central en la homeostasis del calcio por los siguientes efectos:

- Activación de los osteoclastos, con aumento de la resorción ósea y movilización del calcio. La PTH media este efecto de forma indirecta por un aumento de la expresión de RANKL en los osteoblastos.
- Aumento de la reabsorción de calcio en los túbulos renales.
- Aumento de la excreción urinaria de fosfatos.
- Aumento de la síntesis de vitamina D activa, $1,25(OH)_2$-D, por los riñones, lo que aumenta la absorción de calcio en el

booksmedicos.org

intestino y moviliza el calcio óseo porque induce RANKL en los osteoblastos.

El resultado neto de las acciones de PTH es una elevación del calcio sérico, que en condiciones normales inhibe la producción de PTH. Sin embargo, se pueden producir unas concentraciones excesivas o inadecuadas de PTH por una secreción autónoma de las glándulas paratiroideas *(hiperparatiroidismo primario)* o en presencia de una enfermedad renal de base *(hiperparatiroidismo secundario)* (v. capítulo 20). La PTH es responsable de los cambios óseos en el hiperparatiroidismo primario. Las alteraciones secundarias a la insuficiencia renal crónica y que contribuyen a la enfermedad ósea en el hiperparatiroidismo secundario incluyen síntesis inadecuada de 1,25-$(OH)_2$-D, hiperfosfatemia, acidosis metabólica y depósito de aluminio en el hueso (en pacientes en diálisis renal).

MORFOLOGÍA

El hiperparatiroidismo primario sintomático sin tratamiento se manifiesta con tres alteraciones esqueléticas interrelacionadas: **osteoporosis, tumores pardos y osteítis fibrosa quística.** La osteoporosis es generalizada, pero resulta más grave en las falanges, las vértebras y la parte proximal del fémur. Los osteoclastos pueden disecar un túnel y alcanzar la parte central del hueso siguiendo la longitud de las trabéculas, lo que determina la aparición de unos trayectos parecidos a unas vías de tren y ocasiona el proceso conocido como *osteítis disecante* (fig. 21.8). Los espacios medulares que rodean las superficies afectadas se sustituyen por un tejido fibrovascular. El hallazgo radiológico que se correlaciona con estos cambios es una reducción de la densidad ósea.

La pérdida de hueso predispone a las microfracturas y hemorragias secundarias, lo que determina la afluencia de macrófagos y el crecimiento de un tejido fibroso de reparación, que genera una masa de tejido reactivo, denominado **tumor pardo** (fig. 21.9). El color pardo es consecuencia de la vascularización, la hemorragia y el depósito de hemosiderina. Estas lesiones suelen sufrir una degeneración quística. La combinación de aumento de la actividad de las células óseas, fibrosis peritrabecular y tumores pardos quísticos es la característica del hiperparatiroidismo grave y se conoce como **osteítis fibrosa quística generalizada.**

Figura 21.8 Hiperparatiroidismo con osteoclastos que penetran hacia el centro de la trabécula a modo de una vía de tren (osteítis disecante).

Figura 21.9 Costilla resecada en la que se reconoce un tumor pardo expansivo adyacente al cartílago costal.

Curso clínico

Conforme disminuye la masa ósea, los pacientes afectados muestran un riesgo creciente de sufrir fracturas, deformación ósea y problemas articulares. Actualmente es poco frecuente encontrar una osteítis fibrosa quística, porque el hiperparatiroidismo se suele diagnosticar en un estudio analítico convencional y es tratado de forma precoz. La normalización de las concentraciones de PTH permite revertir por completo los cambios óseos. El hiperparatiroidismo secundario no suele ser tan grave ni prolongado como el primario, por lo que los trastornos esqueléticos suelen ser más leves.

RESUMEN

TRASTORNOS METABÓLICOS DEL HUESO

- **Osteopenia** y **osteoporosis** indican un hueso histológicamente normal, pero en menor cantidad. En la osteoporosis, la pérdida de hueso es lo bastante grave como para aumentar de forma significativa el riesgo de fracturas. La enfermedad es muy frecuente y se asocia a una morbimortalidad elevada por las fracturas. En su patogenia, intervienen múltiples factores, como la masa ósea máxima, la edad, la actividad, la genética, la nutrición y factores hormonales.
- La **osteomalacia** se caracteriza por un hueso mineralizado de forma insuficiente. En el esqueleto en desarrollo, las manifestaciones se caracterizan por un cuadro llamado **raquitismo.**
- El **hiperparatiroidismo** se debe a una hipersecreción autónoma o compensadora de PTH y puede determinar **osteoporosis, tumores pardos y osteítis fibrosa quística.** Sin embargo, en los países desarrollados no se suelen encontrar estos síntomas, porque el diagnóstico se suele establecer de forma precoz.

ENFERMEDAD DE PAGET ÓSEA (OSTEÍTIS DEFORMANTE)

La enfermedad de Paget es un trastorno caracterizado por un aumento de la cantidad de hueso, pero desordenado y estructuralmente inapropiado. Este proceso esquelético único se puede dividir en tres fases secuenciales: 1) un estadio osteolítico inicial; 2) un estadio mixto osteoclástico-osteoblástico, que termina con un predominio de la actividad osteoblástica y que evoluciona a 3) un estadio final osteoesclerótico quiescente quemado (fig. 21.10).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

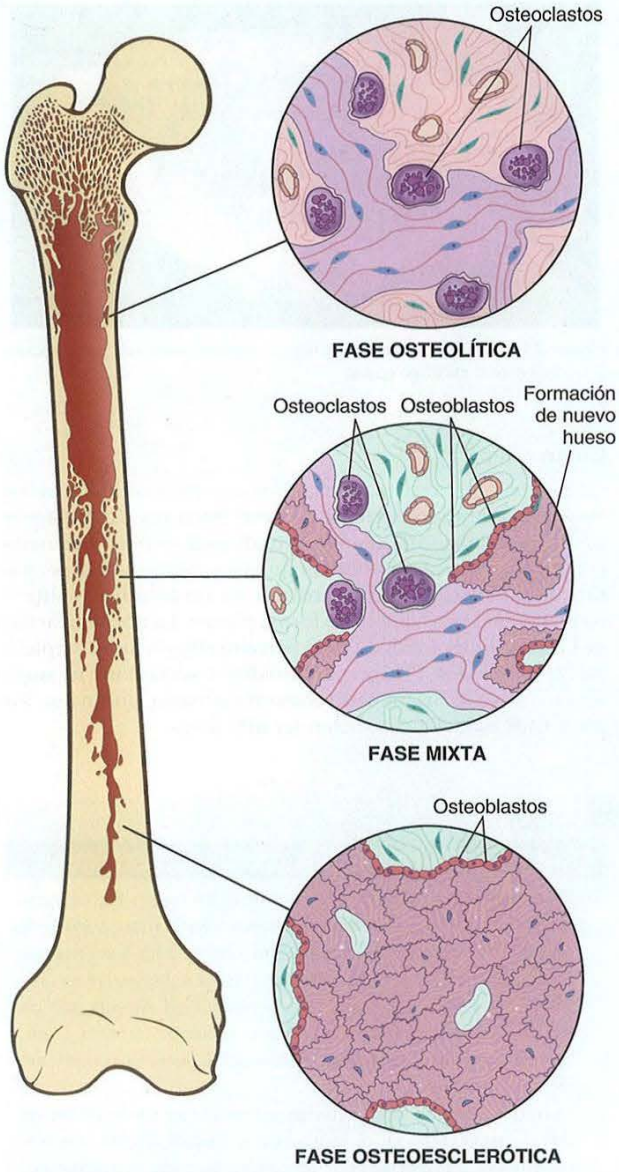


Figura 21.10 Representación en un diagrama de la enfermedad de Paget ósea en el que se recogen las tres fases de evolución de la enfermedad.

La enfermedad de Paget suele comenzar en adultos mayores. Se estima que un 1% de la población norteamericana mayor de 40 años está afectada. Un aspecto sorprendente es la llamativa variabilidad geográfica de la prevalencia. La enfermedad de Paget es relativamente frecuente entre los pacientes de raza blanca de Inglaterra, Francia, Austria, algunas regiones de Alemania, Australia, Nueva Zelanda y EE. UU. Por el contrario, la enfermedad es poco frecuente en nativos de Escandinavia, China, Japón y África.

Patogenia

Las evidencias actuales sugieren causas tanto genéticas como ambientales de la enfermedad de Paget. Aproximadamente un 50% de los casos de enfermedad de Paget familiar y un 10% de los casos esporádicos tienen mutaciones del gen *SQSTM1*. Estas mutaciones aumentan la actividad de NF-κB, que a su vez incrementa la actividad de los osteoclastos. Las mutaciones activadoras de *RANK* y las mutaciones inactivadoras de *OPG* explican algunos casos de enfermedad de Paget juvenil. La distribución geográfica sugiere alguna influencia ambiental. En ese sentido, es importante recordar que los estudios de cultivos celulares han demostrado que la infección de los precursores de los osteoclastos por algunos virus, como el del sarampión u otros virus ARN, altera la sensibilidad a la vitamina D y la secreción de IL-6, factores ambos que aumentan la resorción ósea.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Paget muestra una notable variabilidad histológica a lo largo del tiempo y en función de la localización. **La característica de la fase esclerótica es un patrón en mosaico del hueso laminar** (fig. 21.11). El aspecto en puzle se debe a unas **líneas de cemento anormalmente prominentes,** que unen unas unidades de hueso laminar orientadas al azar. En la fase esclerótica, el hueso está engrosado, pero no tiene estabilidad estructural, lo que hace que sea susceptible de deformaciones y fracturas. Los hallazgos en las demás fases son menos específicos. La fase lítica inicial se caracteriza por numerosos osteoclastos y fositas de resorción grandes. Los osteoclastos pueden tener 100 núcleos o más. Estos osteoclastos persisten en la fase mixta, pero muchas de las superficies óseas se revisten también por osteoblastos prominentes.

Curso clínico

La enfermedad de Paget es *monostótica* aproximadamente en un 15% de los casos y *poliostótica* en los demás. El esqueleto axial o el fémur proximal se afectan hasta en un 80% de los casos. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y se descubren de forma incidental en una radiografía. Es frecuente el dolor limitado al hueso afectado. Este dolor se debe a microfracturas o sobrecrecimiento óseo, con compresión de las raíces nerviosas raquídeas o craneales. El aumento de tamaño del esqueleto craneofacial puede producir una *leontiasis ósea* (cara leonina) y el cráneo pesa tanto que el paciente tiene dificultades para mantener la cabeza erguida. El hueso de Paget debilitado puede permitir que se invagine la base del cráneo *(platibasia)*, con compresión de la fosa posterior. La carga de peso provoca un abombamiento anterior de los

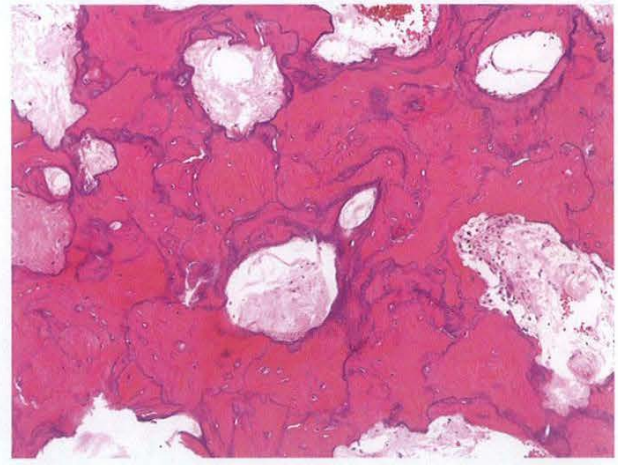


Figura 21.11 Patrón en mosaico del hueso laminar patognomónico de la enfermedad de Paget.

booksmedicos.org

fémures y las tibias, con distorsión de la cabeza femoral y desarrollo de una *artrosis secundaria* grave. Otra complicación frecuente son las *fracturas en trozo de tiza*, que suelen afectar a los huesos largos de las extremidades inferiores. Las fracturas por compresión de la columna vertebral provocan lesiones medulares y cifosis. El diagnóstico se suele establecer a partir de los hallazgos radiológicos. Muchos pacientes afectados tienen un aumento de la concentración de fosfatasa alcalina sérica, con unas concentraciones de calcio y fósforo séricos normales.

El hueso pagético puede desarrollar una serie de tumores y lesiones seudotumorales. Se produce un osteosarcoma secundario en menos del 1% de todos los individuos con enfermedad de Paget, pero en un 5-10% de los que sufren una variante poliostótica grave de la enfermedad. Salvo que se malignice, la enfermedad de Paget no suele ser un trastorno grave ni con riesgo vital. La mayor parte de los pacientes tienen síntomas leves, que se suprimen con facilidad con calcitonina y bisfosfonatos.

FRACTURAS

La fractura se define como una pérdida de la integridad ósea como consecuencia de una lesión mecánica y/o reducción de la resistencia ósea. Las fracturas son los procesos patológicos más frecuentes del hueso. Los siguientes términos describen los tipos de fractura y condicionan el tratamiento:

- Simple: la piel suprayacente está intacta.
- Compuesta: el hueso se comunica con la superficie.
- Conminuta: el hueso está fragmentado.
- Desplazada: los extremos del hueso no se encuentran alineados en el foco de la fractura.
- Por estrés: fractura de desarrollo lento tras un período de aumento de actividad física durante el cual se somete al hueso a cargas repetitivas.
- En tallo verde: solo se extiende parcialmente a través del hueso, frecuente en lactantes cuyos huesos son blandos.
- Patológica: afecta a un hueso debilitado por un proceso patológico de base, como un tumor.

Cicatrización de las fracturas

La reparación de las fracturas se basa en la expresión regulada de múltiples genes y se puede separar en estadios solapados con unos rasgos moleculares, bioquímicos, histológicos y biomecánicos definidos.

Inmediatamente después de la fractura, la rotura de los vasos determina un hematoma, que ocupa el agujero de la fractura y rodea la zona de lesión ósea (fig. 21.12). La sangre coagulada aporta una trama de fibrina, que sella el lecho de fractura y genera un andamiaje para la afluencia de células inflamatorias y el crecimiento de fibroblastos y nuevos capilares. De forma simultánea, las plaquetas desgranuladas y las células inflamatorias que migran liberan PDGF, TGF-β, FGF y otros factores, que activan a las células osteoprogenitoras del periostio, la cavidad medular y los tejidos blandos circundantes y estimulan la actividad osteoblástica y osteoclástica. Al final de la primera semana, una masa de tejido no calcificado, llamado *callo blando* o *procallo*, sirve de anclaje entre los extremos de los huesos fracturados. Pasadas unas 2 semanas, el callo blando se transforma en un *callo óseo*. Las células osteoprogenitoras activadas depositan *hueso trenzado*. En algunos casos, las células mesenquimatosas activadas de los tejidos blandos y el hueso que rodean a la línea de fractura se diferencian también en condrocitos, que elaboran

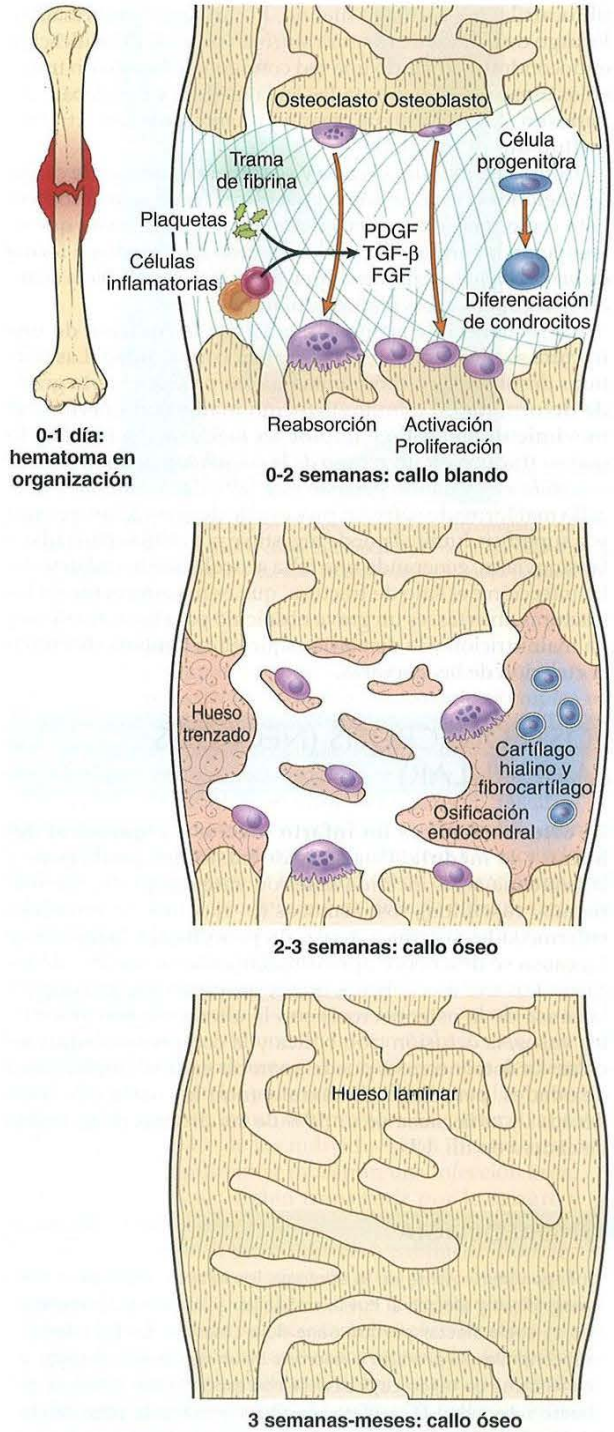


Figura 21.12 La reacción frente a la fractura comienza con un hematoma en organización. A las 2 semanas, los dos extremos del hueso son unidos por una trama de fibrina en la que se diferencian osteoclastos, osteoblastos y condrocitos a partir de las células precursoras. Estas células elaboran cartílago y matriz ósea, que, con una inmovilización adecuada, se remodela para generar hueso laminar normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fibrocartílago y cartílago hialino. El cartílago neoformado a lo largo de la línea de fractura sufre un proceso de osificación endocondral, formando una red contigua de hueso con trabéculas óseas recién depositadas en la médula y por debajo del periostio. Así se consigue crear un puente entre los extremos fracturados (v. fig. 21.12).

Conforme madura el callo y se somete a fuerzas de carga, las regiones que no se someten a estrés físico se reabsorben. Esta remodelación reduce el tamaño del callo hasta que se recuperan la forma y el perfil del hueso fracturado en forma de *hueso laminar*. El proceso de cicatrización se completa cuando se recupera la cavidad medular.

La secuencia de acontecimientos en la curación de una fractura se puede bloquear o dificultar con facilidad. Las fracturas desplazadas o conminutas suelen producir cierto grado de deformidad. La inmovilización inadecuada permite el movimiento del callo e impide su maduración normal, lo que se traduce en un *retraso de la consolidación* en la *falta de consolidación*. Cuando persiste esta falta de consolidación, el callo mal formado sufre un proceso de degeneración quística y la superficie luminal puede revestirse por células parecidas a las sinoviales, generando una falsa articulación o *seudoartrosis*. La infección del sitio de fractura, que es más frecuente en las fracturas abiertas, es un grave obstáculo para la cicatrización. La malnutrición y la displasia esquelética también dificultan la curación de las fracturas.

OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR)

La osteonecrosis es un infarto (necrosis isquémica) del hueso y la médula. Una serie de trastornos predispone a la isquemia ósea, incluida la lesión vascular (p. ej., traumatismos, vasculitis), los fármacos (p. ej., corticoesteroides), enfermedades sistémicas (crisis drepanocítica) y la radiación. La causa se desconoce aproximadamente en un 25% de los casos. Los tres mecanismos que se sospecha que pueden ser la causa de la osteonecrosis son la alteración mecánica de los vasos, la oclusión trombótica y la compresión extravascular. La osteonecrosis puede aparecer en una amplia gama de edades, pero llega al máximo entre la cuarta y la sexta décadas y es la causa de un 10% de las cirugías de recambio de cadera en EE. UU.

MORFOLOGÍA

Independientemente de la etiología, los infartos medulares son geográficos y afectan al hueso trabecular y la médula. La cortical no se suele afectar porque tiene flujo colateral. En los infartos subcondrales, se produce la necrosis de un segmento triangular o cuneiforme de tejido cuya base se corresponde con la lámina de hueso subcondral. El cartílago articular suprayacente sigue siendo viable, dado que puede acceder a los nutrientes presentes en el líquido sinovial. Microscópicamente, el hueso muerto se reconoce por la presencia de lagunas vacías rodeadas por adipocitos necróticos, que con frecuencia se rompen. En la respuesta de cicatrización, los osteoclastos reabsorben las trabéculas necróticas. Las trabéculas que persisten se comportan como un andamiaje para el depósito de nuevo hueso, en un proceso que se denomina sustitución progresiva. En los infartos subcondrales, la velocidad de sustitución es demasiado lenta para ser eficaz, de forma que el hueso necrótico se colapsa y distorsiona, con fractura e incluso despegamiento del cartílago articular (fig. 21.13).

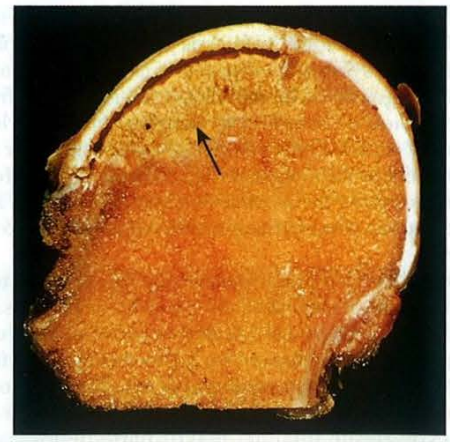


Figura 21.13 Cabeza femoral con un área triangular amarillenta pálida subcondral de osteonecrosis *(flecha)*. El espacio entre el cartílago articular suprayacente y el hueso se debe a fracturas por compresión trabecular sin reparación.

Curso clínico

Los síntomas dependen de la localización y la extensión del infarto. Típicamente, los infartos subcondrales ocasionan dolor, que inicialmente solo aparece con la actividad, pero luego se vuelve constante. Los infartos subcondrales a menudo se colapsan y pueden ocasionar una artrosis secundaria grave. El tratamiento va desde medidas conservadoras (limitación de la carga de peso, inmovilización) a la cirugía.

OSTEOMIELITIS

La osteomielitis es una inflamación del hueso y la médula, casi siempre secundaria a una infección. La osteomielitis puede ser una complicación de cualquier infección sistémica, aunque con frecuencia se manifiesta como un foco solitario primario de enfermedad. Todos los tipos de gérmenes, incluidos los virus, los parásitos, los hongos y las bacterias, pueden producir osteomielitis, pero las infecciones causadas por algunas bacterias piógenas y micobacterias son las más frecuentes.

Osteomielitis piógenas

La osteomielitis piógena casi siempre se debe a bacterias y, con menos frecuencia, hongos. Los gérmenes pueden llegar al hueso mediante: 1) siembra hematógena; 2) extensión desde un foco contiguo, y 3) implantación directa tras una fractura compuesta o intervención ortopédica. En los niños sanos, la mayor parte de las osteomielitis son de origen hematógeno y se desarrollan sobre los huesos largos. Sin embargo, en los adultos la osteomielitis suele ser una complicación de las fracturas abiertas, las intervenciones quirúrgicas o las infecciones de los pies en diabéticos.

Staphylococcus aureus es responsable de un 80-90% de las osteomielitis piógenas. Estos gérmenes expresan proteínas de la pared celular, que se unen a componentes de la matriz del hueso, como el colágeno, facilitando su adherencia al hueso. *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Klebsiella* se aíslan con más frecuencia en pacientes con infecciones genitourinarias o que consumen drogas por vía intravenosa. Las infecciones bacterianas mixtas aparecen por diseminación directa, inoculación de gérmenes durante una cirugía o en las fracturas abiertas.

booksmedicos.org

En el período neonatal, *Haemophilus influenzae* y los estreptococos del grupo B son patógenos frecuentes y los pacientes con drepanocitosis muestran tendencia a las infecciones por *Salmonella*. Casi en un 50% de los casos sospechosos no se consigue aislar ningún germen.

La circulación vascular ósea, que varía con la edad, determina la localización de la infección en la mayoría de los huesos largos. En los adultos y los lactantes, la comunicación vascular permite la diseminación de la infección entre la metáfisis y la epífisis. Por el contrario, la placa de crecimiento avascular del niño interrumpe la diseminación de la infección entre la metáfisis y la epífisis.

MORFOLOGÍA

Los cambios asociados a la osteomielitis dependen del estadio (agudo, subagudo o crónico) y de la localización de la infección. En la fase aguda, las bacterias proliferan e inducen una reacción inflamatoria neutrófila. En las primeras 48 h, se produce necrosis de las células óseas y la médula. Las bacterias y la inflamación se diseminan longitudinal y radialmente por los sistemas de Havers hasta llegar al periostio. En los niños, el periostio está unido de forma laxa a la cortical. Por eso, se pueden formar abscesos subperiósticos de un tamaño suficiente que disecan grandes distancias sobre la superficie ósea. La elevación del periostio altera todavía más la irrigación de la región afectada, contribuyendo a la necrosis. El hueso muerto se llama ***secuestro.*** La rotura del periostio ocasiona un absceso de los tejidos blandos, que se puede comunicar con la piel, mediante un seno de drenaje. En ocasiones, el secuestro se fragmenta y libera fragmentos que salen por el trayecto sinusal.

En los lactantes (y con menos frecuencia en los adultos), la infección de las epífisis puede diseminarse por la superficie articular o siguiendo las inserciones capsulares y tendoligamentosas hacia la articulación, ocasionando una artritis séptica o supurativa, que puede provocar una destrucción del cartílago articular con discapacidad permanente.

Una vez superada la primera semana, las células inflamatorias crónicas liberan citocinas, que estimulan la resorción del hueso por los osteoclastos, el crecimiento de tejido fibroso y el depósito de hueso reactivo en la periferia. El hueso recién depositado puede formar una cápsula de tejido vivo, que se llama **involucro,** alrededor del segmento de hueso infectado desvitalizado (fig. 21.14). Los hallazgos histológicos en la osteomielitis crónica son más variados, pero típicamente incluyen fibrosis medular, secuestro y un infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas.

Figura 21.14 Fémur resecado en un paciente con una osteomielitis con drenaje. El trayecto de drenaje en la cubierta subperióstica de hueso neoformado viable (involucro) muestra una corteza interna nativa necrótica (secuestro).

Curso clínico

La osteomielitis hematógena se manifiesta en ocasiones como una enfermedad sistémica aguda con malestar, fiebre, escalofríos, leucocitosis y un intenso dolor pulsátil en la región afectada. En otros casos, la presentación es sutil con fiebre no explicada (sobre todo en lactantes) o con un dolor localizado (sobre todo en adultos). El diagnóstico se debe sospechar por la identificación radiológica de un típico foco lítico de destrucción ósea rodeado por una zona de esclerosis. Se deben realizar una biopsia y cultivo del hueso para identificar el patógeno en la mayor parte de los casos. La combinación de antibióticos y drenaje quirúrgico suele ser curativa.

En un 5-25% de los casos la osteomielitis aguda no se resuelve y persiste como una infección crónica. Las infecciones crónicas pueden aparecer por un retraso en el diagnóstico, cuando la necrosis del hueso es extensa, cuando se emplea un tratamiento antibiótico o un desbridamiento quirúrgico inadecuados o en pacientes con defensas debilitadas. La evolución de las infecciones crónicas puede presentar brotes agudos, que suelen ser espontáneos y pueden aparecer tras años de inactividad. Otras complicaciones de la osteomielitis crónica incluyen las fracturas patológicas, la amiloidosis secundaria, la endocarditis, la sepsis y la aparición de un carcinoma epidermoide en el trayecto del seno de drenaje o de un sarcoma en el hueso infectado.

Osteomielitis por micobacterias

La incidencia de la osteomielitis por micobacterias, que era históricamente un problema en los países en vías de desarrollo, ha aumentado en los países desarrollados por los patrones de inmigración y la inmunodepresión. En general, aproximadamente un 1-3% de los individuos con una tuberculosis pulmonar o extrapulmonar muestran una infección ósea.

Los gérmenes se suelen transmitir por la sangre y se originan en un foco de enfermedad visceral activa durante los estadios iniciales de la infección primaria. También se puede producir una extensión directa (p. ej., desde un foco pulmonar hasta una costilla o de los ganglios traqueobronquiales a las vértebras adyacentes). La infección ósea puede persistir durante años antes de ser reconocida. Es típico que los pacientes afectados refieran dolor localizado, febrícula, escalofríos y pérdida de peso. La infección suele ser solitaria, salvo en inmunodeprimidos. Los hallazgos histológicos, que son típicamente necrosis caseosa y granulomas, son típicos de la tuberculosis. Las osteomielitis por micobacterias suelen ser más destructivas y resistentes al control que las osteomielitis piógenas.

La espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott) es una infección vertebral destructiva. La columna vertebral se afecta en un 40% de los casos de osteomielitis por micobacterias. La infección atraviesa los discos intervertebrales y afecta a múltiples vértebras con extensión a los tejidos blandos. La destrucción de los discos y las vértebras suele causar fracturas por compresión permanentes, que causan escoliosis o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cifosis y deficiencias neurológicas secundarias a la compresión medular y nerviosa.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES DEL HUESO

La poca frecuencia de los tumores óseos primarios y la necesidad de cirugía que a menudo produce desfiguración en el tratamiento de los tumores óseos malignos hacen que este grupo de trastornos plantee retos especiales. En EE. UU., se diagnostican unos 2.400 sarcomas óseos primarios al año. El tratamiento trata de optimizar la supervivencia al tiempo que se conserva la función de las partes del cuerpo afectadas. La predilección de algunos tipos específicos de tumores por determinados grupos de edad y localizaciones anatómicas concretas aporta importantes datos diagnósticos. Por ejemplo, la frecuencia del osteosarcoma es máxima durante la adolescencia y suele afectar a la rodilla, mientras que el condrosarcoma afecta a adultos ancianos y se localiza en la pelvis y las extremidades proximales.

Los tumores óseos pueden presentarse de varias formas. Las lesiones benignas más frecuentes suelen ser hallazgos incidentales en pacientes asintomáticos. Sin embargo, muchos tumores producen dolor o una masa de lento crecimiento. En algunos casos, la primera pista sobre la existencia de un tumor es una fractura patológica. La radiología es importante para diagnosticar estas lesiones. Además de indicar la localización exacta y la extensión del tumor, el estudio radiológico puede identificar características que acotan las opciones diagnósticas. En casi todos los casos, se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo.

Si es posible, se deberían clasificar los tumores óseos en función de la célula normal o la matriz que producen. Las lesiones que carecen de un equivalente tisular normal se agrupan en función de sus rasgos clínico-patológicos (tabla 21.1). *Los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos* y aparecen principalmente en las tres primeras décadas de la vida. En los ancianos, los tumores óseos tienen más probabilidad de ser malignos.

Tumores formadores de hueso

Los tumores de este grupo producen todos osteoide no mineralizado o hueso trenzado mineralizado.

Osteoma osteoide y osteoblastoma

El osteoma osteoide y el osteoblastoma son tumores productores de hueso benignos, con rasgos histológicos similares, pero que muestran diferencias clínicas y radiológicas. Los osteomas osteoides miden por definición menos de 2 cm de diámetro y son más frecuentes en hombres jóvenes. Aproximadamente un 50% de los casos afectan al fémur o la tibia, donde se originan típicamente en la cortical. En general, se observa un grueso ribete de hueso cortical reactivo que puede ser la única pista orientativa radiológicamente. A pesar de su pequeño tamaño, producen un intenso dolor nocturno, que se alivia con ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos. El dolor posiblemente se deba a la producción de prostaglandina E_2 por los osteoblastos. El osteoblastoma mide más de 2 cm y afecta a los componentes posteriores de las vértebras (láminas y pedículos) principalmente. El dolor no responde al ácido acetilsalicílico y el tumor no suele inducir una reacción ósea notable. El osteoma osteoide se suele tratar mediante ablación con radiofrecuencia, mientras que el osteoblastoma se legra o reseca. La transformación maligna es infrecuente.

Tabla 21.1 Clasificación de algunos tumores óseos primarios

Categoría	Comportamiento	Tipo tumoral	Localizaciones frecuentes	Edad (años)	Morfología
Formadores de cartílago	Benigno	Osteocondroma	Metáfisis de huesos largos	10-30	Excrecencia ósea con cubierta de cartílago
—	—	Condroma	Huesos pequeños de manos y pies	30-50	Nódulo delimitado de cartílago hialino en la medular
—	Maligno	Condrosarcoma (convencional)	Pelvis, hombro	40-60	Se extiende desde la médula hasta la corteza hacia los tejidos blandos, con aumento de la celularidad y la atipia de los condrocitos
Formadores de hueso	Benigno	Osteoma osteoide	Metáfisis de los huesos largos	10-20	Cortical, microtrabéculas entrelazadas de hueso trenzado
—	—	Osteoblastoma	Columna vertebral	10-20	Elementos posteriores de la vértebra, histología parecida a la del osteoma osteoide
—	Maligno	Osteosarcoma	Metáfisis del fémur distal, tibia proximal	10-20	Se extiende desde la médula hacia el periostio, que se eleva, células malignas que producen hueso trenzado
Origen desconocido	Benigno	Tumor de células gigantes	Epífisis de huesos largos	20-40	Destruye la médula y la corteza, sábanas de osteoclastos
—	—	Quiste óseo aneurismático	Tibia proximal, fémur distal, vértebras	10-20	Cuerpo vertebral, espacios hemorrágicos separados por tabiques, fibrosis celulares
—	Maligno	Sarcoma de Ewing	Diáfisis de los huesos largos	10-20	Sábanas de células pequeñas y redondas primitivas

Adaptado de Unni KK, Inwards CY: *Dahlin's Bone Tumors*, ed 6. Philadelphia, 2010, Lippincott-Williams & Wilkins; con autorización de la Mayo Foundation.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

El osteoma osteoide y el osteoblastoma son masas redondas a ovaladas de tejido pardo hemorrágico. Están bien delimitadas y constituidas por trabéculas de hueso trenzado delicadas, que se entrecruzan al azar y que están revestidas por prominentes osteoblastos en una sola capa (fig. 21.15). El estroma que rodea al hueso neoplásico es tejido conjuntivo laxo que contiene muchos capilares dilatados y congestivos. Las características citológicas benignas de los osteoblastos, el pequeño tamaño y los márgenes bien definidos permiten diferenciar estas lesiones del osteosarcoma. Los osteomas osteoides determinan la formación de gran cantidad de hueso reactivo, que rodea la lesión.

Osteosarcoma

El osteosarcoma es un tumor maligno que elabora matriz osteoide o hueso mineralizado. Si se excluyen los tumores hematopoyéticos (mieloma y linfoma), el osteosarcoma es el tumor primario maligno más frecuente del hueso. El osteosarcoma tiene una distribución por edad bimodal; un 75% ocurren en personas menores de 20 años y el segundo pico, de menor importancia, afecta a ancianos, que suelen tener algún trastorno de base que predispone al desarrollo de este tumor, como enfermedad de Paget, infartos óseos o antecedentes de radioterapia. Estas lesiones se llaman osteosarcomas secundarios. En general, los hombres se afectan más que las mujeres (1,6:1). La localización más frecuente en adolescentes es la metáfisis del fémur distal y la tibia proximal.

Los osteosarcomas debutan como masas dolorosas que aumentan de tamaño de forma progresiva. En ocasiones, se identifican tras una fractura patológica. Las radiografías suelen mostrar una gran masa mixta lítica y esclerótica destructiva, con márgenes infiltrantes (fig. 21.16). El tumor suele romper la cortical y elevar el periostio, con la consiguiente formación de hueso reactivo subperióstico. La sombra triangular que se forma entre la cortical y los extremos sobreelevados del periostio, que en radiología se denomina *triángulo de Codman*, sugiere un tumor agresivo, aunque no es patognomónica del osteosarcoma.

Patogenia

Aproximadamente un 70% de los osteosarcomas presentan alteraciones genéticas adquiridas, como aberraciones estructurales y numéricas de los cromosomas. Los estudios moleculares han demostrado que estos tumores suelen tener mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes bien conocidos:

- *RB* es un regulador negativo clave del ciclo celular. Los pacientes con mutaciones en la línea germinal de este gen tienen un riesgo 1.000 veces mayor de osteosarcoma y hasta un 70% de los osteosarcomas esporádicos tienen mutaciones somáticas de *RB*.
- *TP53* es un gen cuyo producto actúa como guardián de la integridad del genoma porque fomenta la reparación del ADN y la apoptosis de las células con lesiones irreversibles. Los pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni, que tienen mutaciones del gen *TP53* en la línea germinal, tienen una incidencia muy aumentada de osteosarcoma y las alteraciones que interfieren en la función de p53 son frecuentes en los tumores esporádicos.
- *CDKN2A* se encuentra inactivado en muchos osteosarcomas. Este gen codifica dos supresores de tumores, p16 (un regulador negativo de las cinasas dependientes de ciclina) y p14 (aumenta la función de p53).
- *MDM2* y *CDK4*, que son reguladores del ciclo e inhiben la función de p53 y RB, respectivamente, se encuentran sobreexpresados en muchos osteosarcomas de bajo grado.

También merece la pena recordar que los osteosarcomas alcanzan su máxima incidencia en el momento en que se produce el brote de crecimiento en la adolescencia y suelen originarse en la región de la placa de crecimiento de los huesos de crecimiento más rápido. El aumento de la proliferación en estas zonas puede predisponer a la aparición de este tumor.

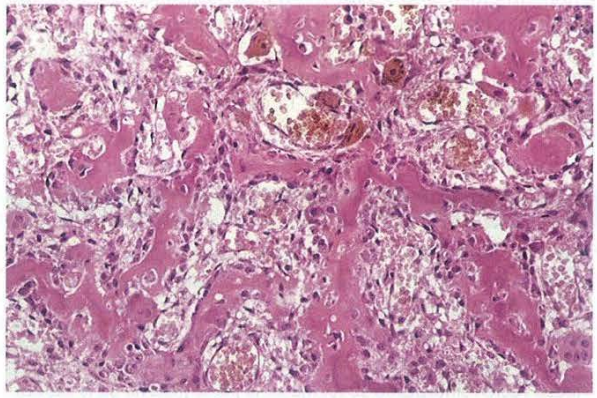


Figura 21.15 Osteoma osteoide compuesto por trabéculas de hueso trenzado interconectadas de forma aleatoria y que se revisten por una hilera de osteoblastos prominentes. Los espacios intertrabeculares están llenos de tejido conjuntivo laxo vascularizado.

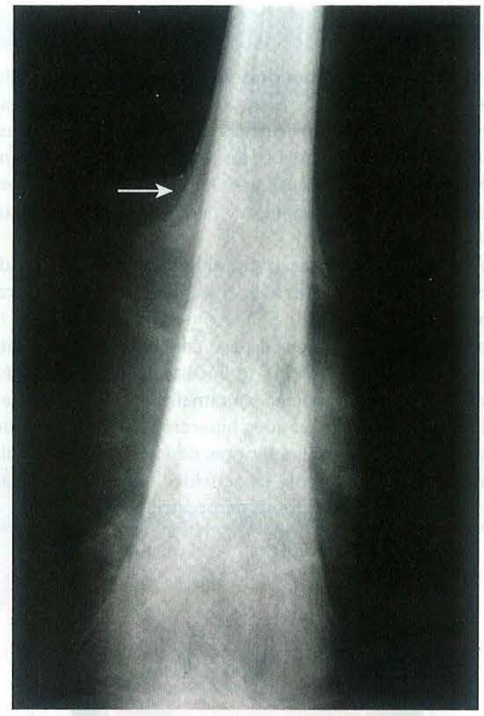


Figura 21.16 Osteosarcoma del fémur distal con abundante formación de hueso que se extiende hacia los tejidos blandos. El periostio, que se ha levantado, ha depositado una cubierta triangular de hueso reactivo conocido como triángulo de Codman *(flecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los osteosarcomas son tumores voluminosos, arenosos, blanco grisáceo y suelen contener áreas de hemorragia y degeneración quística (fig. 21.17). Con frecuencia, destruyen las corticales circundantes y ocasionan masas en los tejidos blandos. Se diseminan de forma extensa por el canal medular, infiltrando y sustituyendo la médula. Es menos frecuente que penetren la placa epifisaria o entren en la articulación.

La formación de matriz osteoide o hueso mineralizado por las células tumorales malignas es diagnóstica de osteosarcoma (fig. 21.18). El hueso neoplásico tiene una morfología delicada a modo de red, pero también puede depositarse en sábanas extensas o formar trabéculas primitivas. Las células tumorales tienen variabilidad de tamaño y forma *(pleomorfas)* y suelen tener núcleos grandes hipercromáticos. Es frecuente encontrar células tumorales gigantes de formas muy irregulares, invasión vascular y necrosis. La actividad mitótica es elevada e incluye formas anormales (p. ej., mitosis tripolares).

Figura 21.17 Osteosarcoma de la tibia proximal. Este tumor de color pardo-blanco rellena la mayor parte de la cavidad medular metafisaria y la diáfisis proximal. Ha infiltrado la corteza, elevado el periostio y formado masas de tejidos blandos a ambos lados del hueso.

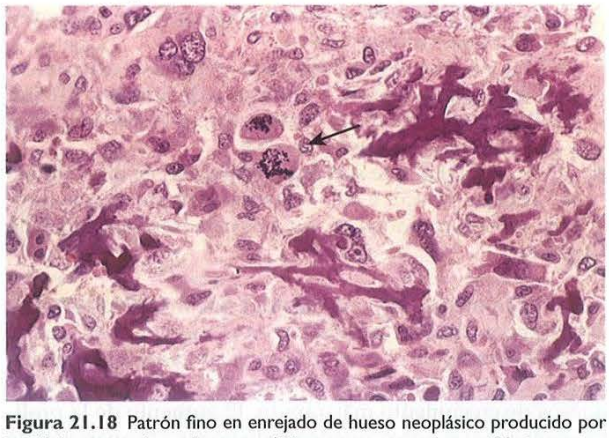


Figura 21.18 Patrón fino en enrejado de hueso neoplásico producido por las células tumorales malignas anaplásicas en un osteosarcoma. Obsérvese una figura de mitosis anormal *(flecha)*.

Curso clínico

El osteosarcoma se trata con un tratamiento combinado que incluye: 1) quimioterapia neoadyuvante; 2) cirugía, y 3) quimioterapia. El porcentaje de necrosis inducida por la quimioterapia en la pieza de resección quirúrgica es un importante factor pronóstico. Se trata de tumores agresivos, que metastatizan por vía hematógena al pulmón. Aunque el pronóstico ha mejorado mucho con la quimioterapia y se describen supervivencias a los 5 años del 60-70% en los pacientes sin metástasis al diagnóstico, el pronóstico de los pacientes con metástasis, recidivas u osteosarcomas secundarios sigue siendo malo.

Tumores formadores de cartílago

Estos tumores se caracterizan por la formación de cartílago hialino. Las lesiones cartilaginosas benignas son mucho más frecuentes que las malignas.

Osteocondroma

El osteocondroma, que clínicamente se denomina exostosis, es un tumor benigno con un capuchón de cartílago, que está unido al esqueleto por un tallo óseo. Aproximadamente un 85% son solitarios y el resto aparecen como parte del *síndrome de exostosis múltiples hereditario* (v. más adelante). Los osteocondromas solitarios se suelen diagnosticar al final de la adolescencia o en los primeros años adultos, pero los osteocondromas múltiples debutan durante la infancia. Los hombres se afectan tres veces más que las mujeres. Estas lesiones se desarrollan en huesos de origen endocondral y aparecen en las metáfisis próximas a las placas de crecimiento de los huesos tubulares largos, especialmente cerca de la rodilla (fig. 21.19). Debutan como masas de crecimiento lento, que pueden causar dolor si comprimen un nervio o se fractura el tallo. En muchos casos, se trata de hallazgos incidentales. En las exostosis múltiples hereditarias, los huesos subyacentes pueden estar arqueados y acortados, lo que refleja un trastorno asociado en el crecimiento epifisario.

Patogenia

Las exostosis hereditarias se asocian a mutaciones con pérdida de función en la línea germinal de los genes *EXT1* o *EXT2* y la consiguiente pérdida del alelo de tipo salvaje persistente en los condrocitos de la placa de crecimiento. Se ha descrito también una menor expresión de *EXT1* o *EXT2* en los osteocondromas esporádicos. Estos genes codifican enzimas que sintetizan glucosaminoglucanos como el sulfato de heparano. Esta reducción o alteración de los glucosaminoglucanos puede impedir la difusión normal de los factores Hedgehog, que son reguladores locales del crecimiento del cartílago, lo que se traduce en una alteración de la diferenciación de los condrocitos y el desarrollo esquelético.

MORFOLOGÍA

Los osteocondromas pueden ser sésiles o pediculados y su tamaño oscila entre 1 y 20 cm. El capuchón está constituido por cartílago hialino benigno (fig. 21.20) y está cubierto en la periferia por pericondrio. El cartílago recuerda a una placa de crecimiento desorganizada y sufre una osificación endocondral, de forma que el hueso recién sintetizado se forma en la parte interna de la cabeza y el tallo. La cortical del tallo se continúa con la del hueso huésped, lo que explica la continuidad entre la médula del osteocondroma y el hueso de origen.

booksmedicos.org

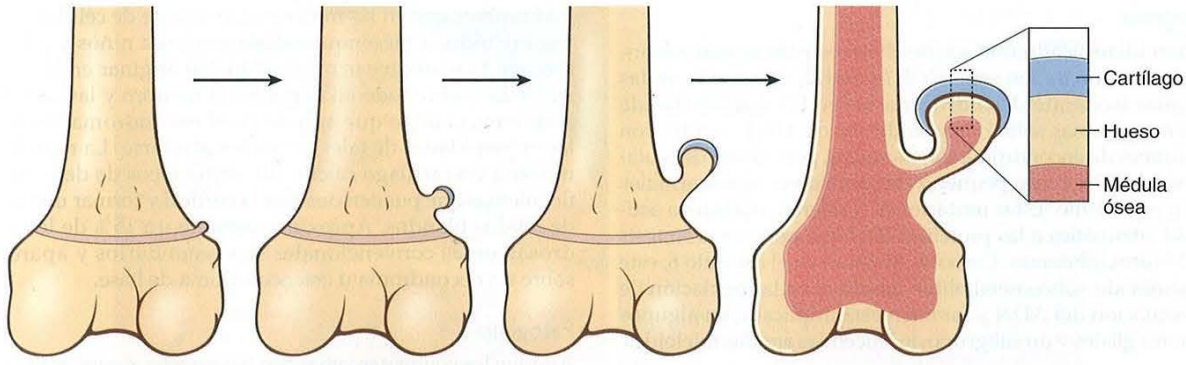


Figura 21.19 Desarrollo de un osteocondroma, que comienza con una evaginación del cartílago epifisario.

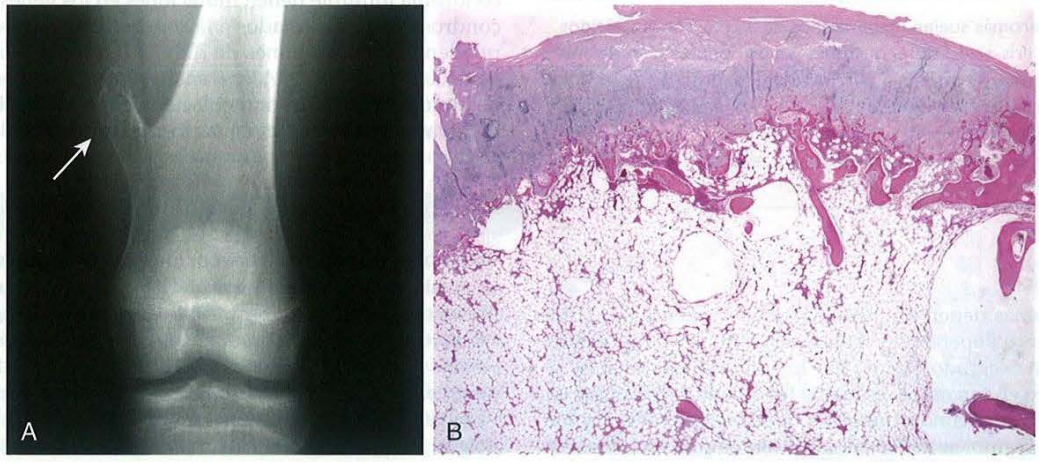


Figura 21.20 Osteocondroma. (A) Radiografía de un osteocondroma que se origina en el fémur distal *(flecha)*. (B) La cubierta de cartílago tiene el aspecto histológico de un cartílago desorganizado parecido a una placa de crecimiento.

Curso clínico

Los osteocondromas suelen dejar de crecer cuando se cierra la placa de crecimiento. Los tumores sintomáticos se curan con una resección simple. Los osteocondromas pueden evolucionar a condrosarcoma en casos infrecuentes de tipo esporádico y con una frecuencia superior en los pacientes con exostosis hereditarias múltiples (5-20%).

Condroma

Los condromas son tumores benignos del cartílago hialino, que suelen afectar a los huesos de origen encondral. Se originan en el interior de la cavidad medular *(encondroma)* o en la superficie cortical *(condroma yuxtacortical)*. Los encondromas se suelen diagnosticar en pacientes de 20-50 años y aparecen como lesiones metafisarias solitarias en los huesos tubulares de las manos y los pies. Los rasgos radiológicos incluyen una masa lúcida delimitada con calcificaciones irregulares, un ribete de esclerosis y una cortical intacta (fig. 21.21). La *enfermedad de Ollier* y el *síndrome de Maffucci* son trastornos caracterizados por encondromas múltiples (encondromatosis). El síndrome de Maffucci se asocia también a otros tumores infrecuentes.

La mayor parte de los encondromas de los huesos largos son asintomáticos y se detectan de forma incidental. A veces son dolorosos y producen una fractura patológica. Los tumores de la encondromatosis pueden ser numerosos y grandes y ocasionar deformidades graves, sobre todo en los dedos.

Figura 21.21 Encondroma de la falange proximal. El nódulo radiotransparente de cartílago con calcificación central adelgaza la corteza, sin atravesarla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Patogenia

Se han identificado mutaciones heterocigóticas con ganancia de función de los genes *IDH1* e *IDH2*, que codifican las enzimas isocitrato deshidrogenasas, en los condrocitos de los encondromas solitarios y sindrómicos. Los pacientes con síndromes de encondroma son mosaicos, portadores de mutaciones de *IDH* en un pequeño conjunto de células normales de su organismo. Estas mutaciones confieren una nueva actividad enzimática a las proteínas IDH que permite la síntesis de 2-hidroxiglutarato. Como se comentó en el capítulo 6, este denominado «oncometabolito» interfiere en la regulación de la metilación del ADN y también está implicado en algunos tumores gliales y un subgrupo de leucemias agudas mieloides.

MORFOLOGÍA

Los encondromas suelen medir menos de 3 cm y son traslúcidos y de color gris-azul. Están constituidos por nódulos bien delimitados de cartílago hialino, que contienen condrocitos benignos (fig. 21.22). La parte periférica de los nódulos puede presentar una osificación endocondral y el centro puede calcificarse y sufrir infarto. Los encondromas sindrómicos pueden ser más celulares y tener más atipia que los esporádicos.

Curso clínico

Los condromas tienen un potencial de crecimiento limitado. El tratamiento depende de la situación clínica y suele incluir observación o legrado. Es raro que los condromas solitarios se transformen en sarcomas, pero este fenómeno es frecuente en las variantes de encondromatosis. Los pacientes con síndrome de Maffucci también tienen riesgo de sufrir otras neoplasias, incluidos gliomas cerebrales.

Condrosarcoma

Los condrosarcomas son tumores malignos productores de cartílago. Se subclasifican en variantes *convencional* (productora de cartílago hialino), *desdiferenciado, de células claras* y *mesenquimatoso*. Aproximadamente un 90% de los condrosarcomas se incluyen dentro del tipo convencional. La frecuencia de este tumor es aproximadamente la mitad que la del osteosarcoma. Los pacientes con condrosarcoma convencional suelen tener 40 años o más, y esta lesión es dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. La variante de células claras y sobre todo la mesenquimatosa afectan a niños y adultos jóvenes. Los condrosarcomas se suelen originar en el esqueleto axial, sobre todo en la pelvis, el hombro y las costillas. A diferencia de lo que sucede en el encondroma benigno, las extremidades distales no suelen afectarse. La radiología muestra un cartílago calcificado como focos de densidades floculentas que pueden destruir la cortical y formar una masa de tejidos blandos. Aproximadamente un 15% de los condrosarcomas convencionales son secundarios y aparecen sobre un encondroma u osteocondroma de base.

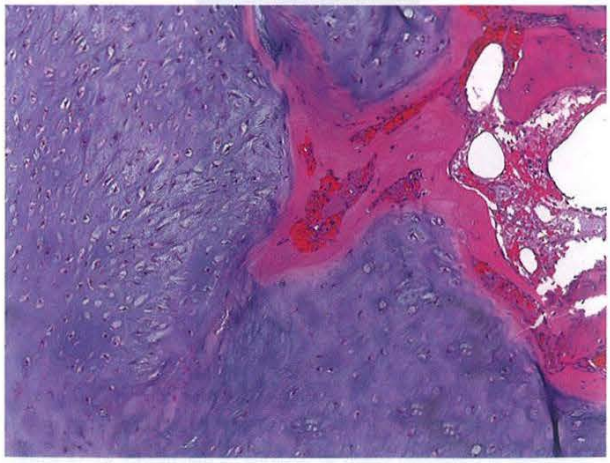


Figura 21.22 Encondroma constituido por un nódulo de cartílago hialino rodeado por una delgada capa de hueso reactivo.

Patogenia

Aunque los condrosarcomas son heterogéneos genéticamente, se han descrito unas pocas alteraciones reproducibles. Los condrosarcomas originados en pacientes con síndrome del osteocondroma múltiple tienen mutaciones en los genes *EXT* y los condrosarcomas asociados a la condromatosis o esporádicos pueden tener mutaciones de *IDH1* e *IDH2*. La mutación del gen del colágeno *COL2A1* y el silenciamiento del gen supresor de tumores *CDKN2A* por metilación del ADN son alteraciones relativamente frecuentes en las formas esporádicas de tumor.

MORFOLOGÍA

Los **condrosarcomas convencionales** son grandes tumores voluminosos constituidos por nódulos de cartílago gris-blanco brillante y traslúcido, con áreas mixoides o gelatinosas (fig. 21.23A). Es típico encontrar calcificaciones dispersas y la necrosis central puede generar espacios quísticos. El tumor crece por la cortical hacia el músculo o la grasa circundante. Histológicamente, el cartílago infiltra el espacio medular y atrapa trabéculas óseas normales (fig. 21.23B). Los tumores muestran un grado variable de celularidad, atipia citológica y actividad mitótica y se gradan entre 1 y 3. Los tumores de grado 1 tienen relativamente poca celularidad y los condrocitos muestran núcleos vesiculosos redondeados con pequeños nucléolos. Por el contrario, los condrosarcomas de grado 3 se caracterizan por una alta celularidad, pleomorfismo marcado con células gigantes anómalas y mitosis.

Curso clínico

Los condrosarcomas suelen debutar como masas dolorosas que aumentan de tamaño de forma progresiva. El grado determina el pronóstico, que va desde un 80% de supervivencia a los 5 años para los tumores de grado 1 al 43% para los de grado 3. Los condrosarcomas de grado 1 no suelen producir metástasis, en contraste con un 70% de los de grado 3, que se diseminan por vía hematógena, sobre todo a los pulmones. El tratamiento del condrosarcoma convencional es una resección quirúrgica amplia. Los tumores mesenquimatosos y desdiferenciados también se resecan y, además, se administra quimioterapia porque su comportamiento es más agresivo.

Tumores de origen desconocido

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing es un tumor maligno constituido por células redondas primitivas con grados variables de diferenciación neuroectodérmica y una firma molecular característica (v. más adelante). Los términos **tumor neuroectodérmico primitivo** (PNET) y tumor de Askin se han incluido dentro de la categoría única de sarcoma de Ewing.

booksmedicos.org

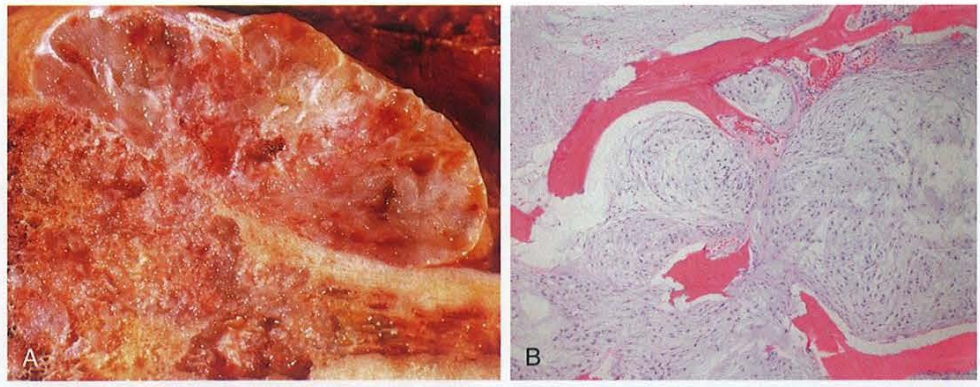


Figura 21.23 Condrosarcoma. (A) Nódulos de cartílago hialino y mixoide que penetran en la cavidad medular, crecen a través de la corteza y forman una masa de tejidos blandos relativamente bien delimitada. (B) El condrosarcoma convencional atrapa hueso laminar nativo como una masa confluente de cartílago.

El sarcoma de Ewing representa aproximadamente un 10% de todos los tumores óseos malignos primarios y es el segundo sarcoma óseo más frecuente en niños tras el osteosarcoma. De todos los sarcomas óseos, el sarcoma de Ewing es el que debuta en edades más tempranas (el 80% son menores de 20 años). Afecta algo más a los hombres que a las mujeres y muestra predilección por la raza blanca. Este tumor suele originarse en la diáfisis de los huesos tubulares largos, aunque un 20% son extraesqueléticos. Debuta como una masa dolorosa que aumenta de tamaño y la zona es hipersensible, con aumento de temperatura y tumefacción. Las radiografías simples revelan un tumor destructivo lítico con márgenes infiltrantes que se extiende a los tejidos blandos que lo rodean. La reacción perióstica típica produce capas de tejido óseo reactivo, que adopta un patrón en *hojas de cebolla*.

Patogenia

La inmensa mayoría de los sarcomas de Ewing (85%) tienen una translocación equilibrada (11;22) (q24;q12), que determina la fusión del gen *EWSR1* en el cromosoma 22 con el gen *FLI1* en el cromosoma 11. Algunas translocaciones distintas fusionan *EWSR1* con otros miembros de la familia de factores de transcripción ETS. No se ha determinado cómo contribuyen las proteínas de fusión EWS a la transformación, aunque se han propuesto efectos sobre la transcripción, el corte y empalme del ARN y la maquinaria del ciclo celular. Tampoco se ha conseguido identificar la célula de origen, aunque los principales candidatos son las células madre mesenquimatosas y las células neuroectodérmicas primitivas.

MORFOLOGÍA

El sarcoma de Ewing se origina en la cavidad medular y suele invadir la cortical, el periostio y los tejidos blandos. Se trata de tumores blandos, de color pardo-blanco y que con frecuencia contienen áreas de hemorragia y necrosis. Se trata de uno de los tumores de células pequeñas, azules y redondas de los niños (v. capítulo 7). Igual que sucede con otros tumores de este grupo, está constituido por sábanas de células pequeñas redondas y uniformes, algo más grandes y cohesivas que los linfocitos (fig. 21.24). Tiene escaso citoplasma, que puede parecer claro porque contiene mucho glucógeno. Pueden aparecer rosetas de Homer-Wright (agrupaciones de células redondeadas con un núcleo fibrilar central), lo que indica un mayor grado de diferenciación neuroectodérmica. Las células tumorales no producen hueso ni cartílago.

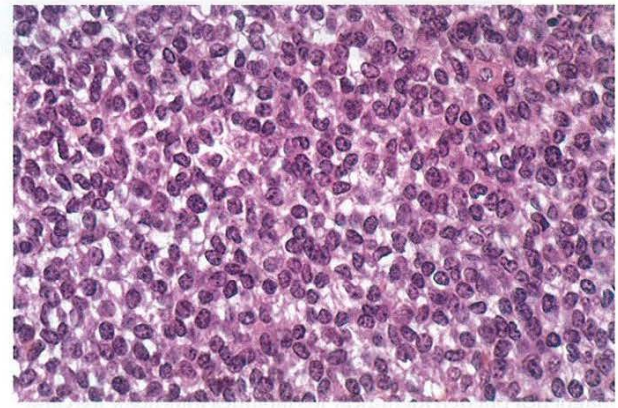


Figura 21.24 Sarcoma de Ewing constituido por láminas de células redondas y pequeñas con escasa cantidad de citoplasma claro.

Curso clínico

Los sarcomas de Ewing son tumores malignos agresivos y tras la quimioterapia neoadyuvante se deben extirpar quirúrgicamente seguido o no de radioterapia. La quimioterapia consigue una supervivencia a los 5 años del 75% y son posibles curaciones a largo plazo en un 50% de los casos.

Tumor de células gigantes

El tumor de células gigantes debe su nombre a las **células gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico que predominan en el estudio histológico.** Se trata de una neoplasia localmente agresiva, que afecta de forma casi exclusiva a adultos. Los tumores de células gigantes se originan en las epífisis de los huesos largos, sobre todo el fémur distal y la tibia proximal. La localización típica de estas lesiones cerca de las articulaciones suele producir síntomas parecidos a la artritis, aunque a veces debutan como fracturas patológicas.

Patogenia

La evidencia experimental sugiere que las células neoplásicas son precursoras de los osteoblastos, que representan una minoría de las células de la lesión. Estas expresan RANKL en gran cantidad, lo que fomenta la proliferación y diferenciación de los precursores de los osteoclastos normales a osteoclastos. Estos son los responsables, a su vez, de producir una resorción localizada, pero muy destructiva del hueso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los tumores de células gigantes destruyen la cortical que los recubre, ocasionando una masa de tejidos blandos protruyentes que se recubre por una delgada cubierta de hueso reactivo (fig. 21.25). Macroscópicamente, se reconocen masas de color pardo-rojizo, que con frecuencia sufren una degeneración quística. Microscópicamente, es típica la ausencia de cartílago o hueso en la neoplasia, que está constituida por numerosas células gigantes de tipo osteoclástico con 100 núcleos o más y presencia entre ellas de células tumorales mononucleadas de aspecto uniforme y núcleos ovalados (fig. 21.26).

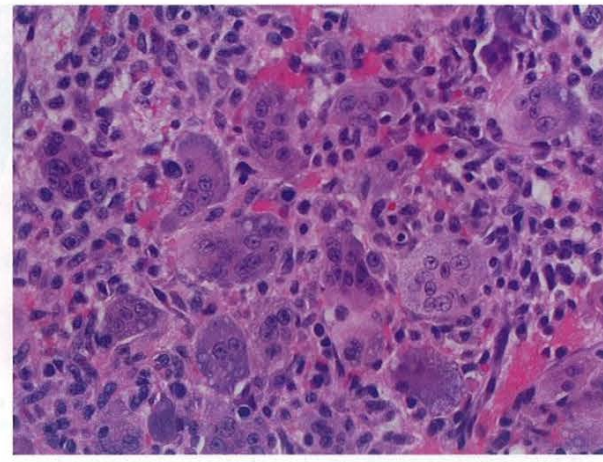


Figura 21.26 Tumor de células gigantes en el que se reconocen numerosas células gigantes multinucleadas sobre un fondo de células estromales mononucleares.

Curso clínico

Los tumores de células gigantes se tratan mediante legrado, aunque un 40-60% recidivan localmente. Hasta un 4% de estas lesiones provocan metástasis pulmonares, pero a veces estas remiten de forma espontánea y es raro que ocasionen la muerte. El inhibidor de RANKL denosumab ha resultado prometedor como tratamiento de esta neoplasia.

Quiste óseo aneurismático

El quiste óseo aneurismático (QOA) es un tumor benigno caracterizado por espacios quísticos multiloculados llenos de sangre. El QOA suele aparecer en las dos primeras décadas de la vida sin diferencia de sexo. Suele afectar a las metáfisis de los huesos largos y los elementos posteriores de los cuerpos vertebrales. Son frecuentes el dolor y la tumefacción.

En el examen radiológico, el QOA es una lesión metafisaria lítica expansiva y excéntrica de límites bien definidos (fig. 21.27A). La tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden identificar los tabiques internos y los característicos niveles líquido-líquido (fig. 21.27B).

Figura 21.25 En la radiografía, el tumor de células gigantes del peroné proximal es principalmente lítico y expansivo, con destrucción de la corteza. Se observa también una fractura patológica.

Patogenia

Las células fusiformes del QOA primario suelen demostrar reordenamientos del cromosoma 17p13, que determinan la fusión de la región codificante de *USP6* con los elementos reguladores de los genes que se expresan mucho en los osteoblastos, lo que causa la sobreexpresión de USP6. *USP6* codifica una enzima que elimina los residuos ubicuitina de las proteínas (una desubicuitinasa). Se propone que la mayor expresión de USP6 fomenta la actividad del factor de transcripción NF-κB y que esta regula al alza las metaloproteinasas de la matriz, con la consiguiente resorción quística del hueso.

MORFOLOGÍA

El quiste óseo aneurismático está constituido por múltiples espacios quísticos llenos de sangre separados por delgados tabiques de color pardo-blanquecino (fig. 21.28). Los tabiques están constituidos por fibroblastos redondeados uniformes, células gigantes multinucleadas parecidas a osteoclastos y hueso trenzado reactivo, pero no se revisten por endotelio.

Curso clínico

El tratamiento del QOA es quirúrgico. El legrado es eficaz con un bajo riesgo de recidiva.

Lesiones que simulan neoplasias primarias

Fibroma no osificante

El fibroma no osificante (FNO) es una proliferación mesenquimatosa benigna, posiblemente reactiva, que puede aparecer hasta en un 50% de los niños y adultos de 2-25 años. Este término es sinónimo de **defecto fibroso cortical** o **defecto fibroso metafisario** cuando se localiza en la cortical o la medular, respectivamente. La inmensa mayoría se origina excéntricamente en la metáfisis del fémur distal y la tibia proximal. Las radiografías simples muestran una lesión muy bien delimitada radiotransparente con un eje largo paralelo a

booksmedicos.org

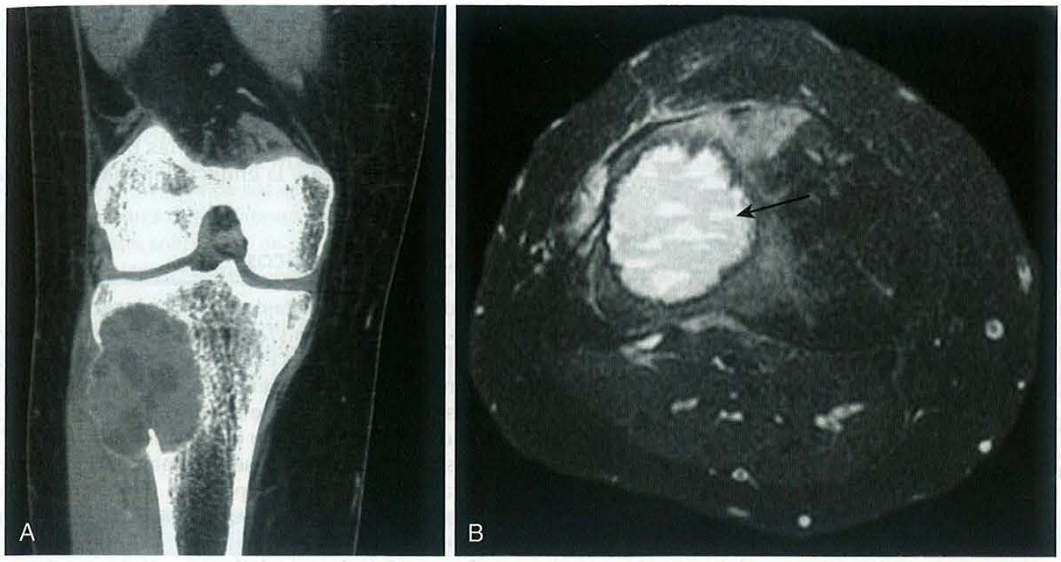


Figura 21.27 (A) Tomografía computarizada frontal que muestra un quiste óseo aneurismático excéntrico de la tibia. El componente de tejidos blandos es delimitado por un delgado ribete de hueso subperióstico reactivo. (B) Resonancia magnética que muestra los niveles líquido-líquido característicos *(flecha)*.

la cortical (fig. 21.29). Los hallazgos en la radiografía simple son lo bastante específicos como para hacer que la biopsia rara vez sea necesaria. Los FNO forman lesiones celulares de grises a pardo-amarillentas, que contienen fibroblastos y macrófagos. Los fibroblastos de aspecto inocente se suelen disponer en un patrón estoriforme (en rueda de carro) y los macrófagos pueden formar colecciones de células con citoplasma espumoso o ser células gigantes multinucleadas (fig. 21.30). Es frecuente encontrar hemosiderina. La mayor parte de los FNO pequeños se resuelven de forma espontánea en unos años.

Displasia fibrosa

La displasia fibrosa es un tumor benigno que se ha comparado con una detención localizada del desarrollo de los elementos que constituyen el hueso. Las lesiones aparecen durante el desarrollo del esqueleto y pueden mostrar varios patrones clínicos definidos, aunque en ocasiones solapados:

- *Monostótica:* afectación de un solo hueso.
- *Poliostótica:* afectación de múltiples huesos.
- *Síndrome de Mazabraud:* displasia fibrosa y mixoma de tejidos blandos.

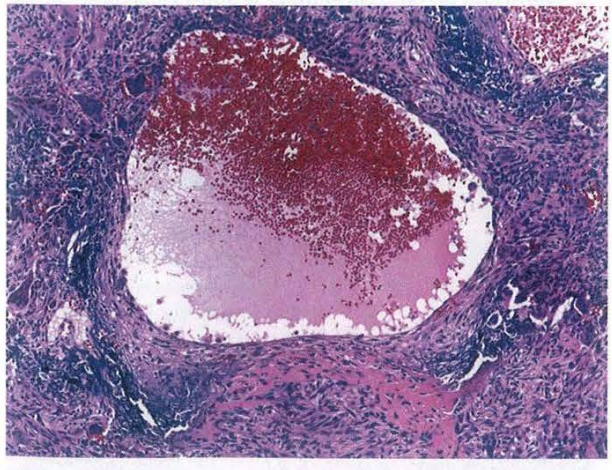


Figura 21.28 Quiste óseo aneurismático con un espacio quístico lleno de sangre rodeado por una pared fibrosa en la que se reconocen fibroblastos proliferativos, hueso trenzado reactivo y células gigantes de tipo osteoclasto.

Figura 21.29 Fibroma no osificante de la metáfisis distal de la tibia que produce una radiotransparencia lobulada excéntrica rodeada por un margen esclerótico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

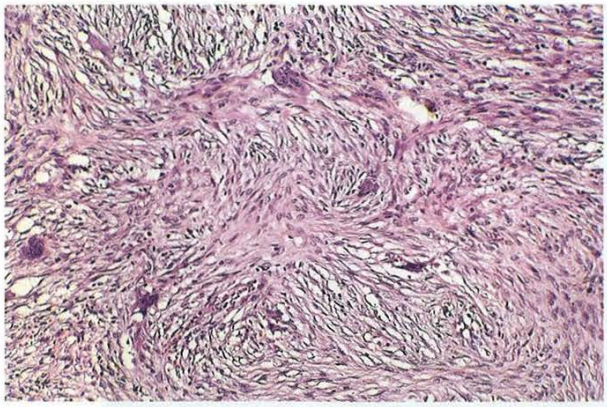


Figura 21.30 Patrón estoriforme creado por las células fusiformes benignas con células gigantes aisladas de tipo osteoclasto característico de un defecto fibroso cortical.

- *Síndrome de McCune-Albright:* displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche en la piel y alteraciones endocrinas, sobre todo pubertad precoz.

Patogenia

Todas las variantes antes descritas se deben a una mutación somática con ganancia de función de *GNAS1*, el gen que está mutado también en los adenomas hipofisarios (v. capítulo 20). Las mutaciones condicionan la aparición de una proteína G_s activa de forma constitutiva, que fomenta la proliferación celular porque aumenta las concentraciones celulares de AMPc. El fenotipo depende sobre todo del estadio de la embriogenia en que se adquiere la mutación y del destino de la célula que la contiene. Las mutaciones durante la embriogenia precoz provocan el síndrome de McCune-Albright, mientras que las que suceden durante la formación del esqueleto o después de terminada esta en un precursor de los osteoblastos provocan la variante monostótica de displasia fibrosa. Las manifestaciones esqueléticas se deben a la interrupción mediada por AMPc de la diferenciación normal de los osteoblastos.

MORFOLOGÍA

Las lesiones de la displasia fibrosa están bien delimitadas y son intramedulares, mostrando gran variabilidad de tamaño. Las lesiones grandes se expanden y distorsionan el hueso. El tejido lesional está compuesto por trabéculas curvas de hueso trenzado rodeado por una proliferación fibroblástica moderadamente celular. Las trabéculas carecen de un revestimiento llamativo de osteoblastos (fig. 21.31). Es frecuente encontrar degeneración quística, hemorragia y macrófagos espumosos.

Curso clínico

La displasia fibrosa monostótica suele dejar de crecer cuando se cierran los cartílagos de crecimiento. La lesión suele ser asintomática y se descubre de forma incidental, pero en ocasiones produce dolor, fracturas y discrepancias en la longitud de los miembros. Las lesiones sintomáticas se curan con un legrado.

La displasia fibrosa poliostótica puede seguir causando problemas en la edad adulta. Cuando afecta las cinturas de los miembros, produce deformidades discapacitantes y fracturas. El *síndrome de McCune-Albright* suele debutar con pubertad precoz, sobre todo en las niñas. Las deformidades esqueléticas se tratan igual que las propias de la displasia fibrosa poliostótica y la endocrinopatía recibe tratamiento médico.

Tumores metastásicos

El número de metástasis es muy superior al de cánceres óseos primarios. Las vías de diseminación del tumor hacia los huesos incluyen: 1) extensión directa; 2) siembra linfática o hematógena, y 3) diseminación intrarraquídea (a través de los plexos venosos de Batson). Cualquier cáncer puede extenderse al hueso, pero en los adultos más del 75% de las metástasis esqueléticas se originan en los carcinomas de próstata, mama, riñón y pulmón. En los niños, las metástasis se originan en los neuroblastomas, tumor de Wilms y rabdomiosarcomas.

Las metástasis esqueléticas son típicamente multifocales y afectan al esqueleto axial, sobre todo la columna vertebral. El aspecto radiológico de estas lesiones puede ser *lítico* puro (destrucción de hueso), *blástico* puro (formador de hueso) o *mixto*. Las interacciones bidireccionales entre las células del cáncer metastásico y las células óseas nativas explican los cambios que aparecen en la matriz ósea. Las células secretan sustancias, como prostaglandinas, citocinas y péptido parecido a PTH, que regulan al alza RANKL en los osteoblastos y las células estromales, estimulando de este modo la actividad de los osteoclastos. Al mismo tiempo, el crecimiento de las células tumorales se apoya en la liberación de factores de crecimiento ligados a la matriz (p. ej., TGF-β, IGF-1 y FGF) conforme se va reabsorbiendo el hueso. Las células tumorales que secretan proteínas WNT que estimulan la formación de hueso osteoblástico pueden producir metástasis escleróticas.

La presencia de metástasis óseas se asocia a mal pronóstico. Las opciones terapéuticas incluyen quimioterapia sistémica, radioterapia y bisfosfonatos. Puede ser necesaria la cirugía para estabilizar las fracturas patológicas.

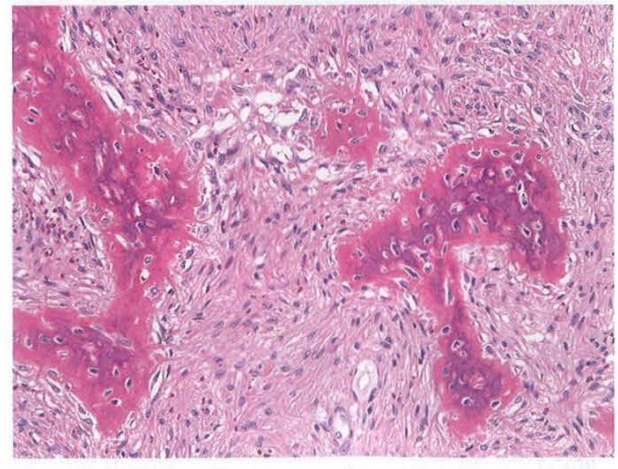


Figura 21.31 Displasia fibrosa constituida por trabéculas curvas de hueso trenzado sin el llamativo ribete osteoblástico que se originan en un fondo de tejido fibroso.

booksmedicos.org

RESUMEN

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES DEL HUESO

Los tumores óseos primarios se pueden clasificar en función de la célula de origen o la matriz que elaboran. El resto se agrupan en función de sus características clínico-patológicas. La mayor parte de los tumores óseos primarios son benignos. Las metástasis, sobre todo de próstata, mama, riñón y pulmón, son mucho más frecuentes que las neoplasias óseas primarias.

Los tipos principales de tumores óseos primarios son:

- **Formadores de hueso:** el osteoblastoma y el osteoma osteoide están constituidos por osteoblastos benignos, que sintetizan osteoide. El osteosarcoma es un tumor agresivo de osteoblastos malignos, que afecta principalmente a adolescentes.
- **Formadores de cartílago:** el osteocondroma es una exostosis con un capuchón de cartílago. Las formas sindrómica y esporádica se producen por mutaciones en los genes *EXT*. Los condromas son tumores benignos que producen cartílago hialino y se suelen originar en los dedos. Los condrosarcomas son tumores malignos de las células condroides, que afectan el esqueleto axial de adultos.
- Los **sarcomas de Ewing** son tumores de células pequeñas redondas malignos y muy agresivos, que se suelen asociar a una t(11;22).
- La **displasia fibrosa** es un ejemplo de un trastorno causado por mutaciones con ganancia de función que ocurren durante el desarrollo.

Articulaciones

Las articulaciones permiten el movimiento al tiempo que aportan estabilidad mecánica. Se clasifican como *sólidas (no sinoviales)* y *cavitadas (sinoviales)*. Las articulaciones sólidas, que se llaman también *sinartrosis*, aportan integridad estructural y permiten un movimiento mínimo. No tienen un espacio articular y se agrupan en función del tipo de tejido conjuntivo (fibroso o cartilaginoso) que une los extremos de los huesos. Las sinartrosis fibrosas incluyen las suturas craneales y las uniones entre las raíces de los dientes y el hueso maxilar. Las sinartrosis cartilaginosas (sincondrosis) corresponden a las sínfisis entre el esternón y las costillas o entre los huesos de la pelvis. Por el contrario, las articulaciones sinoviales tienen un espacio articular que les permite una amplia gama de movimientos. Las membranas sinoviales rodean estas articulaciones y se revisten por sinoviocitos de tipo A, que son macrófagos especializados con actividad fagocítica, y sinoviocitos de tipo B, que se parecen a los fibroblastos y sintetizan ácido hialurónico y diversas proteínas. El revestimiento sinovial no tiene una membrana basal, lo que posibilita un intercambio eficiente de nutrientes, desechos y gases entre la sangre y el líquido sinovial. El líquido sinovial es un filtrado de plasma que contiene ácido hialurónico elaborado por las células sinoviales y que se comporta como un lubricante viscoso y aporta nutrición al cartílago articular.

El cartílago hialino es un tejido conjuntivo único adaptado de forma ideal para absorber los impactos elásticos y generar una superficie resistente al desgaste. No tiene irrigación, drenaje linfático ni inervación. El cartílago hialino contiene agua (70%), colágeno de tipo II (10%), proteoglucanos (8%) y condrocitos. El colágeno resiste las fuerzas de tensión y transmite las cargas verticales. El agua y los proteoglucanos resisten la compresión y limitan la fricción. Los condrocitos elaboran la matriz y la digieren enzimáticamente. Además, secretan las enzimas degradantes en forma inactiva y enriquecen la matriz con inhibidores de las enzimas.

ARTRITIS

Artrosis

La artrosis, o enfermedad articular degenerativa, se caracteriza por la degeneración del cartílago que determina una insuficiencia estructural y funcional de las articulaciones sinoviales. Se trata de la enfermedad articular más frecuente. Aunque su nombre en inglés *(osteoartritis)* implica que se trata de un proceso inflamatorio, se considera un trastorno intrínseco del cartílago, en el que los condrocitos responden a los estreses bioquímicos y mecánicos con la consiguiente degradación de la matriz e incapacidad para repararla. A pesar de todo, existen pocas dudas de que los mediadores inflamatorios (descritos más adelante), cuya liberación se estimula por la lesión articular, perpetúan y agravan los daños.

En la mayor parte de los casos, la artrosis aparece de forma insidiosa, sin una causa inicial aparente, como un fenómeno propio del envejecimiento (*artrosis primaria* o *idiopática*). En estos casos, la enfermedad suele ser oligoarticular (afectación de pocas articulaciones). Aproximadamente en un 5% de los casos, la artrosis afecta a pacientes más jóvenes con algún proceso de base predisponente, como deformidades articulares, lesiones articulares previas o una enfermedad sistémica que aumenta el riesgo de las articulaciones. En estos casos, se habla de *artrosis secundaria*. La prevalencia de artrosis aumenta de forma exponencial a partir de los 50 años y este trastorno afecta aproximadamente a un 40% de las personas mayores de 70 años.

Patogenia

Las lesiones artrósicas se deben a la degeneración del cartílago articular y su reparación defectuosa. El cartílago articular sirve como una superficie de bajo rozamiento que transmite las cargas hacia el hueso subyacente. El cartílago resiste la compresión gracias a las propiedades viscoelásticas de la matriz extracelular (principalmente el colágeno de tipo II, los proteoglucanos y el agua) secretada por los condrocitos. El estrés biomecánico repetido contribuye a la aparición de la artrosis, pero los factores genéticos, incluidos los genes que codifican los componentes de la matriz y las moléculas transmisoras de señales, también influyen. Estos factores parecen predisponer a la lesión de los condrocitos, que a su vez condiciona una alteración de la matriz extracelular (fig. 21.32). Aunque los condrocitos proliferan y sintetizan y secretan de forma continua proteoglucanos, la degradación acaba superando a la síntesis y la composición de los proteoglucanos se modifica al progresar la enfermedad. Mientras tanto, las MMP de la matriz secretadas por los condrocitos degradan la red de colágeno de tipo II. Las citocinas y los factores que difunden liberados por los condrocitos y las células sinoviales, sobre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

todo TGF-β (que induce las MMP), TNF, prostaglandinas y óxido nítrico, se han relacionado con la artrosis (v. fig. 21.32). La inflamación crónica de baja intensidad contribuye a la progresión de la enfermedad. En último término, la pérdida de condrocitos y la degradación grave de la matriz caracterizan el estadio final de la enfermedad.

MORFOLOGÍA

En los primeros estadios de la artrosis, los condrocitos proliferan y forman cúmulos. Al mismo tiempo, aumenta el contenido de agua de la matriz y disminuye la concentración de proteoglucanos. Las fibras de colágeno de tipo II, que normalmente se disponen en horizontal, se escinden, con formación de fisuras y hendiduras en la superficie articular (fig. 21.33). Esto causa la aparición de una superficie articular blanda y granular. Al final, se produce el desprendimiento de porciones de espesor completo del cartílago. Estos fragmentos desplazados de cartílago y hueso subcondral se caen al interior de la articulación, donde quedan como cuerpos sueltos *(ratones articulares)*. La placa de hueso subcondral expuesta se convierte en la nueva superficie articular y el rozamiento con la superficie contraria causa el pulimento del hueso expuesto, lo que se traduce en un aspecto pulido parecido al marfil *(eburnación del hueso)* (v. fig. 21.33). Son frecuentes las pequeñas fracturas que atraviesan el hueso articular y las hendiduras por la fractura permiten que el líquido sinovial entre en las regiones subcondrales a través de un mecanismo de válvula unidireccional, lo que genera quistes de pared fibrosa. Se desarrollan evaginaciones *(osteófitos)* en los márgenes de la superficie articular, que se revisten por fibrocartílago y cartílago hialino, que se van osificando de forma gradual. La sinovial solo muestra leve congestión y fibrosis y también puede contener aisladas células inflamatorias crónicas.

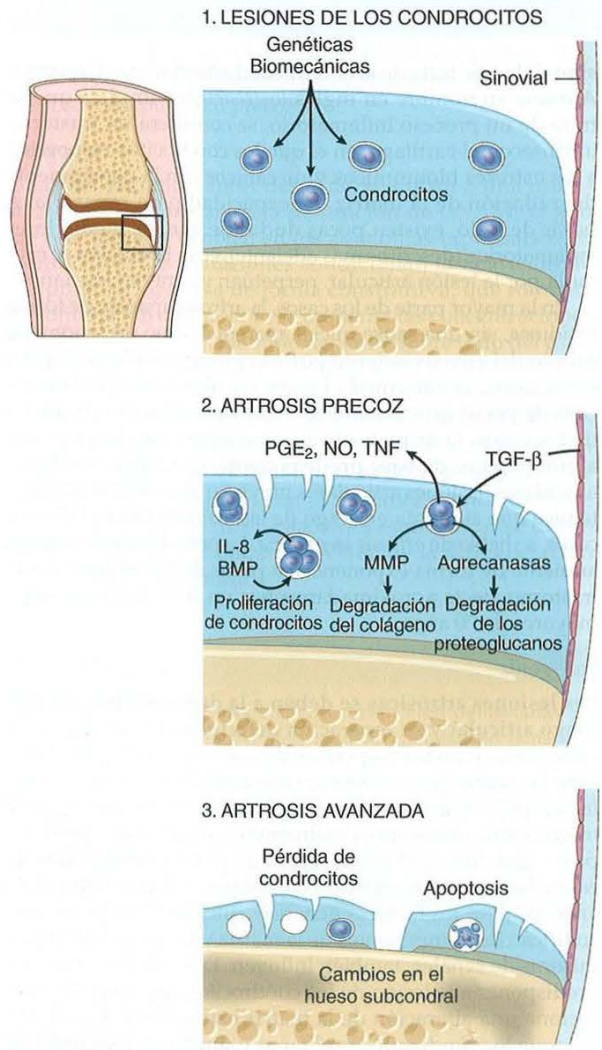


Figura 21.32 Imagen esquemática de la artrosis. La artrosis parece iniciarse por una lesión de los condrocitos (1) en un paciente con una predisposición genética que produce cambios en la matriz extracelular. (2) Aunque los condrocitos pueden proliferar y tratar de reparar las lesiones de la matriz, la degradación continuada supera la reparación en las fases precoces de la artrosis. (3) La artrosis tardía se caracteriza por una pérdida de matriz y condrocitos con lesiones en el hueso subcondral.

Curso clínico

La artrosis primaria suele afectar a pacientes de 50 años o más. Cuando una persona joven desarrolla síntomas de artrosis, se debería buscar la causa de base. Los síntomas típicos incluyen dolor articular que empeora con el uso, rigidez matutina, crepitantes y limitación del arco de movilidad. La compresión de los agujeros raquídeos por los osteófitos produce compresión de las raíces nerviosas cervicales y lumbares con dolor radicular, espasmos musculares, atrofia muscular y deficiencias neurológicas. Las articulaciones que se suelen afectar son las caderas (fig. 21.34), las rodillas, las vértebras lumbares bajas y cervicales, las articulaciones interfalángicas proximales y distales de los dedos, la primera articulación carpometacarpiana y la primera articulación tarsometatarsiana. Es frecuente que aparezcan *nódulos de Heberden*, que son prominentes osteófitos en las articulaciones interfalángicas distales, en las mujeres (no en los hombres). Con el tiempo, se produce deformidad articular, pero, a diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide (se comenta más adelante), las articulaciones no se fusionan (fig. 21.35). La gravedad de la enfermedad en los estudios radiológicos no se correlaciona con el dolor y la discapacidad. No existen todavía métodos satisfactorios para la prevención de la artrosis primaria ni tampoco para detener la progresión. El tratamiento incluye analgésicos, AINE para reducir la inflamación, corticoesteroides intraarticulares, modificación de la actividad y, en los casos graves, artroplastia.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico de origen autoinmunitario, que ataca principalmente las articulaciones y ocasiona una sinovitis inflamatoria y proliferativa no supurativa. La AR suele progresar a la destrucción del cartílago articular y, en algunos casos, anquilosis de las articulaciones (adherencias). Pueden aparecer lesiones extraarticulares en la piel, el corazón, los vasos sanguíneos y los pulmones. La prevalencia aproximada en EE. UU. es del 1% y es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La incidencia máxima se observa en la tercera a la quinta décadas de la vida.

Patogenia

Igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, la predisposición genética y los factores ambientales contribuyen al desarrollo, la progresión y la cronicidad de este proceso.

booksmedicos.org

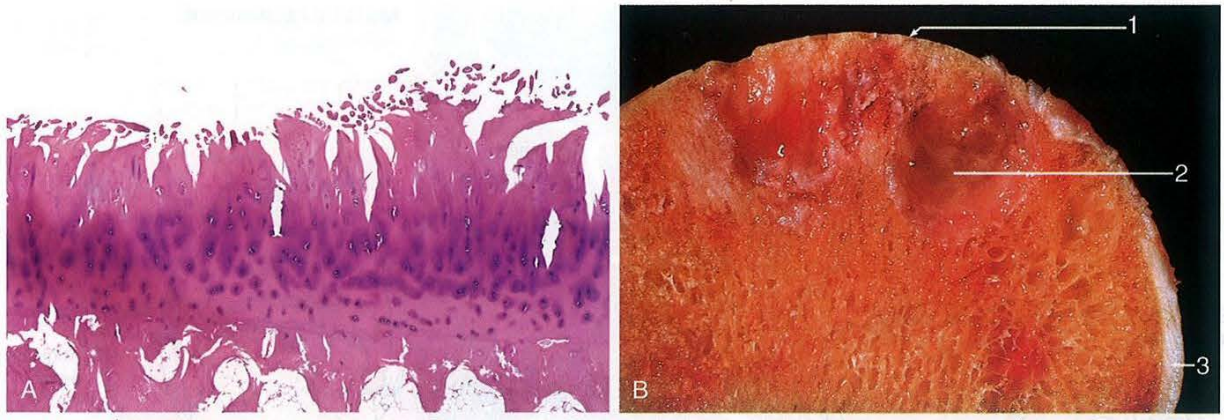


Figura 21.33 Artrosis. (A) Demostración histológica de la fibrilación característica del cartílago articular. (B) Superficie articular ebúrnea que expone el hueso subcondral (1), el quiste subcondral (2) y el cartílago articular residual (3).

Los cambios patológicos vienen mediados por los anticuerpos frente a los antígenos propios y la inflamación causada por citocinas, secretadas principalmente por los linfocitos T CD4+ (fig. 21.36).

Los linfocitos T colaboradores (T_H) CD4+ pueden iniciar la respuesta autoinmunitaria de la AR porque reaccionan con un artritógeno, quizá un antígeno propio modificado por sustancias químicas o microbianas. Los linfocitos T elaboran citocinas, que estimulan a otras células inflamatorias para ocasionar las lesiones tisulares:

- El IFN-γ elaborado por los linfocitos T_H1 activa los macrófagos y las células sinoviales.
- La IL-17 elaborado por los linfocitos T_H17 recluta neutrófilos y monocitos.

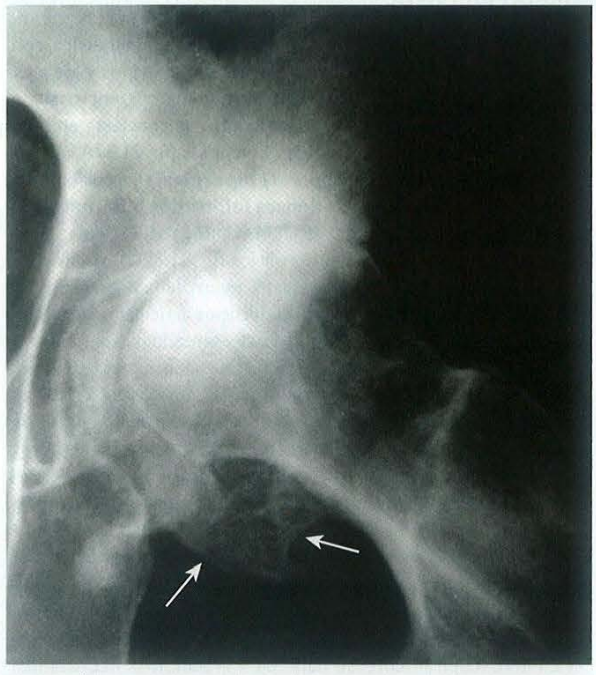


Figura 21.34 Artrosis grave de la cadera. El espacio articular está estenosado y se produce una esclerosis subcondral con quistes ovalados radiotransparentes aislados y formación de osteófitos periféricos *(flechas)*.

- El RANKL expresado en los linfocitos T activados estimula los osteoclastos y la resorción ósea.
- El TNF y la IL-1 de los macrófagos estimulan la secreción de proteasas por las células sinoviales residentes, que destruyen el cartílago hialino.

De todos estos, el TNF es el más firmemente implicado en la patogenia de la AR y se ha demostrado que los antagonistas del TNF son tratamientos eficaces de este proceso (v. más adelante).

La sinovial de la AR contiene centros germinales con folículos secundarios y abundantes células plasmáticas, que producen anticuerpos, algunos de los cuales pueden dirigirse frente a autoantígenos. Muchos de los autoanticuerpos séricos que se detectan en los pacientes son específicos frente a los *péptidos citrulinados* en los que los residuos de arginina se convierten en citrulina después de la traducción. En la AR, se produce el depósito de complejos de anticuerpos con fibrinógeno citrulinado, colágeno de tipo II, α-enolasa y vimentina en las articulaciones. Las evidencias indican que los anticuerpos frente a las proteínas citrulinadas (ACPA) combinados con la respuesta de los linfocitos T frente a las proteínas citrulinadas contribuyen a la cronicidad del trastorno. Aproximadamente un 30% de los pacientes con AR no presentan ACPA en la sangre. Un 80% de los pacientes tienen autoanticuerpos IgM o IgA en el suero, que se ligan a la porción de Fc de su propia IgG. Estos anticuerpos se llaman *factor reumatoide* y se pueden depositar también en las articulaciones en forma de inmunocomplejos, aunque no existen de forma uniforme en todos los casos de AR y pueden aparecer en personas sin esta enfermedad.

Se estima que un 50% del riesgo de sufrir una AR depende de la susceptibilidad genética hereditaria. El locus *HLA* de clase II se asocia a la AR positiva para ACPA. Las evidencias sugieren que un epítopo en una proteína citrulinada, la vinculina, imita a un epítopo presente en muchos microbios y es la diana de los linfocitos T CD4+ cuando se presenta a ellos por unos alelos HLA-DQ predisponentes. Un segundo gen relacionado con la AR, *PTPN22*, codifica una tirosina fosfatasa, que parece inhibir la activación de los linfocitos T. Se han descrito muchas asociaciones genéticas más.

Se han propuesto muchos más factores ambientales cuyos antígenos fomentan la autoinmunidad. Al menos un 70% de los pacientes con AR tienen ACPA en la sangre, que se puede producir durante la inflamación. Algunas lesiones, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

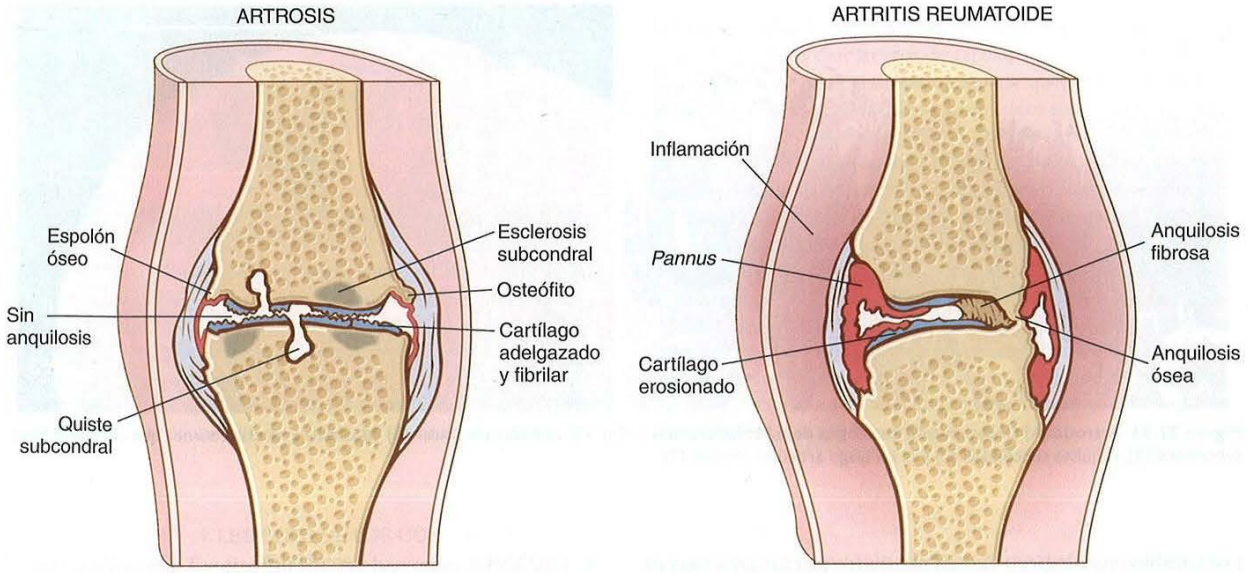


Figura 21.35 Comparación de los rasgos morfológicos de la artritis reumatoide y la artrosis.

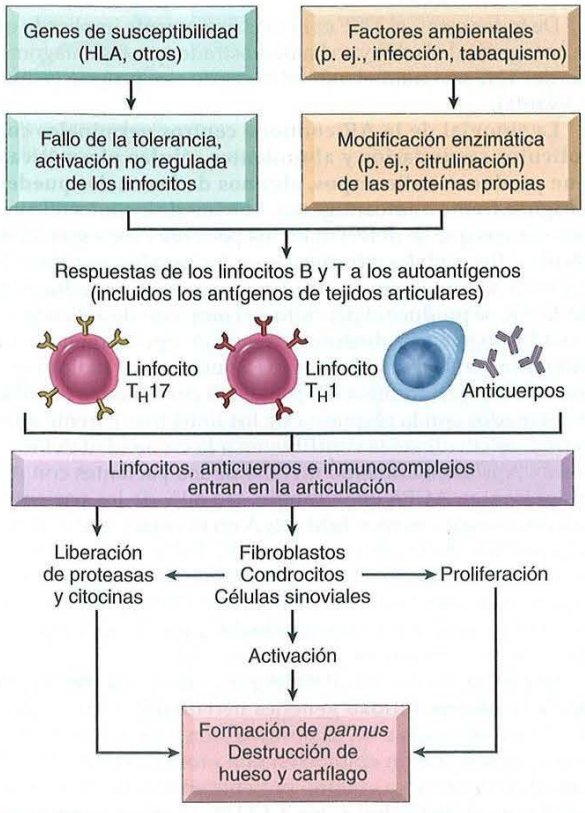


Figura 21.36 Principales procesos implicados en la patogenia de la artritis reumatoide.

la infección (incluida la periodontitis), y el tabaco pueden inducir la citrulinación de las proteínas propias, generando nuevos epítopos que activan las respuestas autoinmunitarias.

La inflamación se localiza en la articulación, reclutando hacia ella a los macrófagos y permitiendo la activación y/o la proliferación de células sinoviales, condrocitos y fibroblastos. La producción de enzimas proteolíticas y citocinas contribuye a la destrucción del cartílago y el hueso, por aumento de la actividad osteoclástica (v. fig. 21.36).

MORFOLOGÍA

La AR se manifiesta típicamente como una artritis simétrica, con afectación de las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. Macroscópicamente, la sinovial aparece edematosa, engrosada e hiperplásica, de forma que su contorno liso se convierte en otro cubierto por vellosidades delicadas y bulbosas (fig. 21.37A,B). Histológicamente, se caracteriza por: 1) **hiperplasia** y proliferación **de las células sinoviales; 2) densos infiltrados inflamatorios** con linfocitos T colaboradores CD4+, linfocitos B, células plasmáticas, células dendríticas y macrófagos (fig. 21.37C); 3) aumento de la vascularización por angiogenia; 4) neutrófilos y agregados de fibrina en organización sobre las superficies articular y sinovial, y 5) actividad osteoclástica en el hueso subyacente, lo que permite a la sinovial penetrar en el hueso y producir erosiones periarticulares y quistes subcondrales. En conjunto, los cambios descritos se conocen como **paño sinovial *(pannus)***, que es una masa de sinovial edematosa, células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos, que crece sobre el cartílago articular y lo erosiona. En los casos avanzados no tratados, el *pannus* puede formar puentes entre los huesos y originar una **anquilosis fibrosa,** que posteriormente se puede osificar en una **anquilosis ósea** (v. fig. 21.35).

Los **nódulos reumatoides** son una manifestación poco frecuente de la AR y aparecen típicamente en el tejido subcutáneo, incluido el antebrazo, el codo, el occipucio y la región lumbosacra. Microscópicamente, se parecen a granulomas necrosantes (fig. 21.38). En raras ocasiones, la AR puede afectar al pulmón (nódulos reumatoides, neumopatía intersticial).

booksmedicos.org

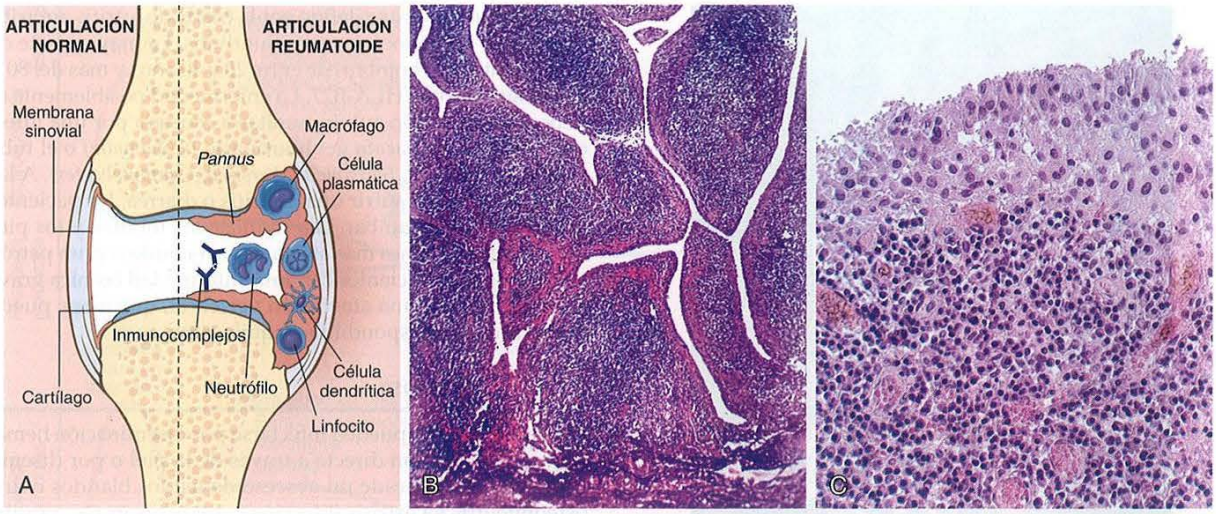


Figura 21.37 Artritis reumatoide. (A) Visión esquemática de la lesión articular. (B) Con pequeño aumento, se reconoce una marcada hipertrofia sinovial con formación de vellosidades. (C) Con mayor aumento, se observa que el tejido subsinovial contiene un agregado linfoide denso. *(A, modificado de Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis.* Nat Rev Immunol *2:364, 2002.)*

Curso clínico

La AR se diferencia de otros tipos de artritis inflamatorias poliarticulares por la presencia de ACPA y por la radiología característica. En la mitad de los pacientes, la AR debuta de forma insidiosa y lenta con malestar, fatiga y dolor musculoesquelético generalizado. En unas semanas a meses se afectan las articulaciones. El patrón de afectación articular suele ser simétrico y sobre todo se localiza en las manos y los pies, las muñecas, los tobillos, los codos y las rodillas. También es frecuente la afectación de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales (a diferencia de lo que sucede en la artrosis; v. anteriormente).

Las articulaciones afectadas están edematosas, calientes y dolorosas. A diferencia de en la artrosis, la rigidez articular aparece cuando el paciente se levanta por la mañana o tras la inactividad. El paciente típico sigue una evolución progresiva con aumento de tamaño de las articulaciones y reducción de su amplitud de movimiento, con un curso oscilante. En una minoría de los casos, sobre todo aquellos que no presentan FR o ACPA, la enfermedad puede estabilizarse e incluso remitir.

La artritis se asocia con frecuencia a inflamación en los tendones, los ligamentos y en ocasiones el músculo esquelético adyacente, y esto determina la desviación cubital característica de los dedos con flexión-hiperextensión de los mismos (deformidad en cuello de cisne, deformidad en ojal). La radiología se caracteriza por derrame articular y osteopenia yuxtaarticular con erosiones y estenosis del espacio articular y pérdida del cartílago articular (fig. 21.39).

El tratamiento de la AR incluye corticoesteroides, otros inmunodepresores, como metotrexato, y sobre todo antagonistas del TNF. Sin embargo, estos fármacos frente al TNF no son curativos y se deben mantener para evitar los brotes de la enfermedad. El tratamiento a largo plazo con antagonistas del TNF se asocia a un aumento del riesgo de infecciones por gérmenes, como *M. tuberculosis*.

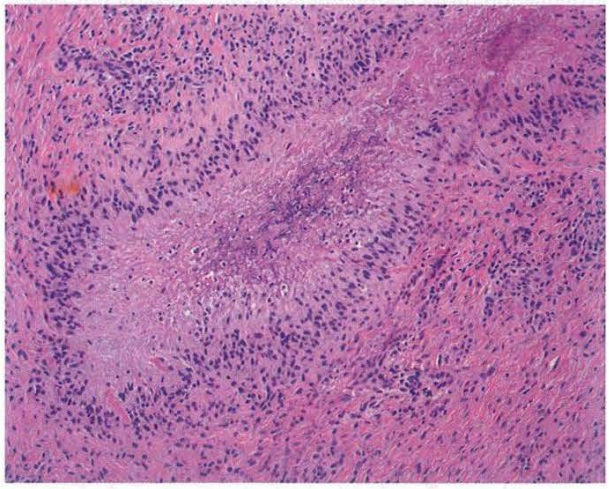


Figura 21.38 Nódulo reumatoide constituido por una zona de necrosis central con una empalizada de histiocitos en la periferia.

Artritis idiopática juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de trastornos de causa desconocida, que se presentan como artritis antes de los 16 años y persisten durante al menos 6 semanas. A diferencia de la AR, en la AIJ: 1) es más frecuente la oligoartritis; 2) la enfermedad sistémica es más frecuente; 3) se afectan más las articulaciones grandes que las pequeñas; 4) no suelen encontrarse nódulos reumatoides ni factor reumatoide, y 5) es frecuente la seropositividad para anticuerpos antinucleares (ANA). Se desconoce la patogenia, pero es parecida a la de la AR del adulto; los factores de riesgo incluyen las variantes *HLA* y *PTPN22*. Además, al igual que sucede en la AR del adulto, parece que las lesiones de la AIJ se deben a los linfocitos T_H1 y T_H17 y las citocinas elaboradas por estas y otras células inflamatorias. El tratamiento es igual que en la AR del adulto y se obtiene algún éxito con anticuerpos frente al receptor de IL-6 en la variante sistémica. El pronóstico a largo plazo de la AIJ es muy variable. Aunque muchos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 21.39 Artritis reumatoide de la mano. Los rasgos típicos son osteopenia difusa; marcada pérdida de los espacios articulares de las articulaciones del carpo, del metacarpo, de las falanges e interfalángicas; erosiones óseas periarticulares, y desplazamiento cubital de los dedos.

pacientes afectados tienen una afectación crónica, solo un 10% desarrollan una discapacidad funcional grave.

Espondiloartropatías seronegativas

Las espondiloartropatías son un grupo heterogéneo de trastornos, que comparten los siguientes rasgos:

- Ausencia de factor reumatoide.
- Cambios patológicos en la inserción ligamentosa en lugar de la sinovial.
- Afectación de las articulaciones sacroilíacas, asociada o no a otras articulaciones.
- Asociación a HLA-B27.
- Proliferación ósea que produce anquilosis (fusión de las articulaciones).

Las manifestaciones son de mecanismo inmunitario y se activan por una respuesta de linfocitos T que parece dirigirse frente a un antígeno no definido, posiblemente infeccioso, que puede tener una reacción cruzada con antígenos expresados en las células del sistema musculoesquelético.

La *espondilitis anquilosante,* que es el prototipo de espondiloartritis, produce la destrucción del cartílago articular y anquilosis ósea, sobre todo de las articulaciones sacroilíacas. La enfermedad se vuelve sintomática en la segunda y la tercera décadas de la vida con dolor lumbar e inmovilidad vertebral. Al menos un tercio de los pacientes tienen afectación de articulaciones periféricas, como las caderas, las rodillas y los hombros. Aproximadamente un 90% de los pacientes son positivos para HLA-B27, pero se desconoce cómo este alelo contribuye a la enfermedad. Se ha demostrado cierta eficacia de los anticuerpos frente a IL-17 en esta enfermedad.

La *artritis reactiva* se define por la tríada de artritis, uretritis o cervicitis no gonocócica y conjuntivitis. La mayor parte de los pacientes son hombres de entre 20 y 40 años y más del 80% son positivos para HLA-B27. La enfermedad posiblemente se debe a una reacción autoinmunitaria causada por una infección previa del aparato genitourinario *(Chlamydia)* o el tubo digestivo *(Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter)*. A las pocas semanas de sufrir una uretritis o diarrea, los pacientes presentan dolor lumbar. Las rodillas, los tobillos y los pies son las articulaciones más afectadas, a menudo con un patrón asimétrico. Los pacientes con una enfermedad crónica grave pueden mostrar una afectación vertebral, que no se puede diferenciar de la espondilitis anquilosante.

Artritis infecciosa

Las articulaciones pueden infectarse por diseminación hematógena, inoculación directa a través de la piel o por diseminación contigua desde un absceso de tejidos blandos o una osteomielitis. La artritis infecciosa puede ser grave, porque determina una destrucción articular rápida y permanente.

Artritis supurativa

Las infecciones bacterianas que producen una artritis supurativa aguda suelen acceder a las articulaciones desde sitios alejados mediante diseminación hematógena. Sin embargo, en los neonatos puede producirse una diseminación por contigüidad desde una osteomielitis epifisaria subyacente. La artritis por *H. influenzae* predomina en niños menores de 2 años. *S. aureus* es el principal agente en niños mayores y adultos y el gonococo es prevalente en la adolescencia tardía y los primeros años adultos. Los pacientes con drepanocitosis muestran tendencia a las infecciones por *Salmonella*. Estas infecciones articulares afectan a ambos sexos por igual, salvo la artritis gonocócica, que se describe principalmente en las mujeres con actividad sexual. Los pacientes con deficiencias del complemento (C5, C6, C7 o C9) muestran tendencia a las infecciones diseminadas por gonococo y, por eso, a desarrollar artritis.

Este proceso debuta clásicamente de forma súbita con una articulación dolorosa, caliente y edematosa con una limitación del arco de movimiento. Entre los hallazgos sistémicos destacan la fiebre, la leucocitosis y el aumento de la velocidad de sedimentación. En un 90% de los casos causados por gérmenes distintos del gonococo, la infección solo afecta a una articulación, principalmente la rodilla, seguida por orden decreciente de la cadera, el hombro, el codo, la muñeca y las articulaciones esternoclaviculares. Las articulaciones axiales se suelen afectar más en los adictos a drogas. La aspiración de la articulación es diagnóstica cuando se obtiene un líquido purulento que permite identificar el agente causal. Como se comentó anteriormente, la capacidad de reparación del cartílago es limitada, por lo que resulta esencial reconocer con rapidez y aplicar un tratamiento antimicrobiano eficaz para evitar la destrucción permanente de la articulación.

Artritis de Lyme

La artritis de Lyme es la principal enfermedad transmitida por artrópodos de EE. UU., que afecta sobre todo a los estados de Nueva Inglaterra y del Atlántico Medio, aunque cada vez más aumenta la incidencia y la distribución geográfica. Se debe a una infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi,* que se transmite por las garrapatas de los ciervos del complejo *Ixodes ricinus*. En su variante clásica, la enfermedad de Lyme afecta de forma progresiva a múltiples sistemas orgánicos y sigue

booksmedicos.org

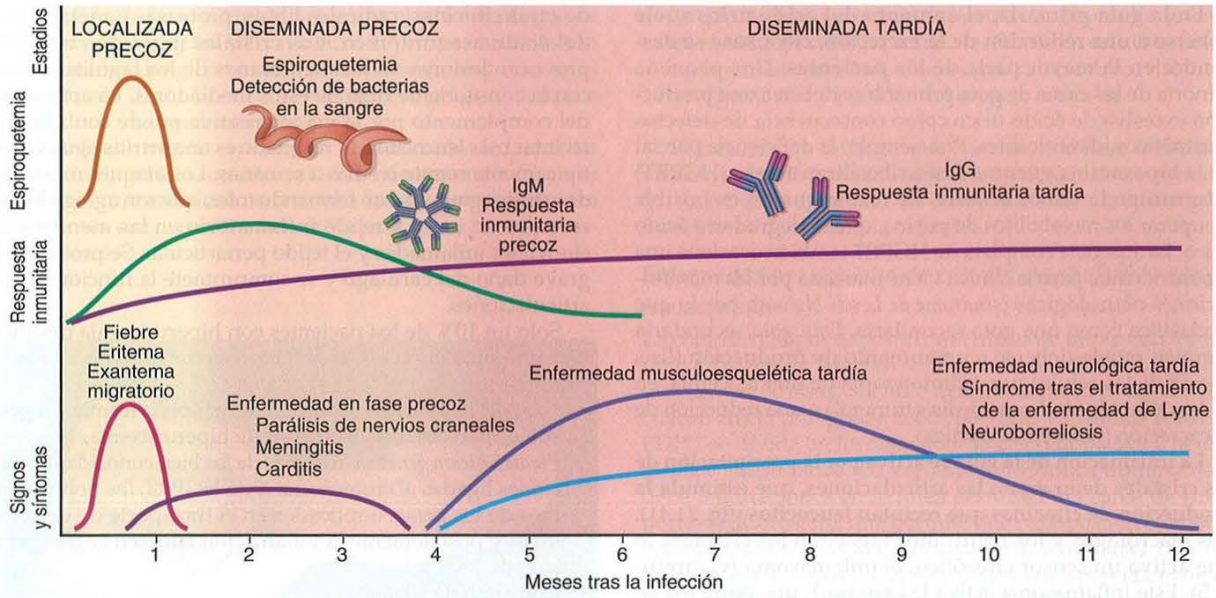


Figura 21.40 La enfermedad de Lyme evoluciona en tres fases clínicamente reconocibles: localizada precoz, diseminada precoz y persistente tardía. Aunque las manifestaciones iniciales se deben directamente a la infección por espiroquetas, los signos y síntomas tardíos posiblemente tengan un mecanismo inmunitario. *(Figura modificada del Dr. Charles Chiu, University of California San Francisco, San Francisco, California. Utilizada con autorización.)*

tres fases clínicas (fig. 21.40). La infección inicial de la piel, o *estadio localizado temprano*, se sigue de un *estadio diseminado temprano* que afecta a la piel, los nervios craneales, el corazón y las meninges. Sin tratamiento, aparece una artritis, sobre todo de la rodilla, semanas o meses después de la infección.

Actualmente, menos de un 10% de los pacientes desarrollan artritis porque la mayoría se curan en estadios más tempranos. Sin embargo, si no se trata, un 60-80% de los pacientes desarrollan una artritis migratoria *(artritis de Lyme)*, que dura semanas o meses. Las espiroquetas solo se identifican en un 25% de las articulaciones afectadas por artritis, pero el diagnóstico se puede confirmar mediante estudios serológicos para detectar los anticuerpos frente a la *Borrelia*. El tratamiento de la enfermedad de Lyme incluye antibióticos activos frente a este germen y se consiguen frecuencias de curación del 90% con regímenes convencionales. Se está desarrollando una vacuna. Sin embargo, en el *estadio diseminado tardío* puede aparecer una artritis crónica refractaria a los antibióticos. En muchos de estos pacientes, no es posible identificar *Borrelia* en el líquido articular, ni siquiera mediante la PCR. Se ha propuesto que las respuestas celulares (sobre todo T_H1) y humorales frente a la proteína A de la superficie externa de *Borrelia* pueden iniciar esta artritis autoinmunitaria tardía. Las manifestaciones crónicas pueden incluir, además de dolor articular, síntomas inespecíficos (fatiga, trastornos cognitivos), que se denominan de forma conjunta *síndrome tras el tratamiento de la enfermedad de Lyme.*

La sinovial infectada muestra una sinovitis crónica caracterizada por hiperplasia de los sinoviocitos, depósito de fibrina, infiltrados mononucleares (sobre todo linfocitos T CD4+) y engrosamiento en capas de cebolla de las paredes arteriales. La morfología de los casos graves puede parecerse mucho a la de una AR.

Artritis inducida por cristales

Los depósitos de cristales articulares se asocian a diversos trastornos articulares. Los cristales endógenos que son patógenos incluyen el urato monosódico (MSU) *(gota)*, el pirofosfato cálcico dihidrato *(seudogota)* y el fosfato cálcico básico. Los cristales exógenos, como la silicona, el polietileno y el metilmetacrilato empleado en las prótesis articulares, y los restos que se acumulan con su erosión pueden provocar una artritis local. Los cristales producen enfermedad porque desencadenan una reacción inflamatoria que destruye el cartílago.

Gota

La gota se caracteriza por ataques transitorios de artritis aguda iniciados por el depósito de cristales de urato dentro y alrededor de las articulaciones. Independientemente de que la gota sea primaria o secundaria a alguna otra patología de base, el rasgo común es un exceso de ácido úrico en los tejidos y líquidos corporales. En la variante primaria (90% de los casos), la gota es la principal manifestación de la enfermedad y, en general, se desconoce la causa.

Patogenia

La hiperuricemia (concentración de urato plasmático por encima de 6,8 mg/dl) es necesaria, aunque no suficiente, para que se produzca una gota. El metabolismo del ácido úrico se caracteriza por:

- *Síntesis.* El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas. El aumento de la síntesis refleja típicamente un trastorno en la producción de purinas. La síntesis de nucleótidos de purinas involucra a dos vías interrelacionadas. En la vía *de novo*, los nucleótidos de purina se sintetizan a partir de precursores distintos de purina, mientras que en la vía de rescate estos se sintetizan a partir de las bases de purina libres obtenidas por la dieta o el catabolismo de los nucleótidos de purina.
- *Excreción.* El ácido úrico se filtra de la circulación por el glomérulo y se reabsorbe casi por completo en el túbulo proximal del riñón. Un pequeño porcentaje del ácido úrico reabsorbido se secreta por la nefrona distal y se excreta en la orina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En la gota primaria, el aumento del ácido úrico suele deberse a una reducción de la excreción, cuya base se desconoce en la mayor parte de los pacientes. Una pequeña minoría de los casos de gota primaria se deben a una producción excesiva de ácido úrico como consecuencia de defectos enzimáticos identificables. Por ejemplo, la deficiencia parcial de la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) interrumpe la vía de rescate, de forma que no es posible recuperar los metabolitos de purina, que se degradan a ácido úrico. La ausencia completa de HGPRT también ocasiona una hiperuricemia, pero la clínica viene marcada por las manifestaciones neurológicas *(síndrome de Lesch-Nyhan)*, por lo que se clasifica como una gota secundaria. Esta gota secundaria también puede deberse a un aumento de producción (lisis rápida de las células por quimioterapia de una leucemia, en el denominado síndrome de lisis tumoral) o una reducción de la excreción (nefropatía crónica).

La inflamación de la gota se activa por la precipitación de los cristales de urato en las articulaciones, que estimula la producción de citocinas que reclutan leucocitos (fig. 21.41). Los macrófagos y los neutrófilos fagocitan los cristales, lo que activa un sensor citosólico, el inflamasoma (v. capítulo 5). Este inflamasoma activa la caspasa 1, que participa en la producción de IL-1β activa. La IL-1 es proinflamatoria y potencia la acumulación de más neutrófilos y macrófagos en la articulación. A su vez, estas células potencian la liberación de otras citocinas, radicales libres, proteasas y metabolitos del ácido araquidónico. Los cristales ingeridos también provocan lesiones en las membranas de los fagolisosomas, con la consiguiente fuga de estos mediadores. La activación del complemento por la vía alternativa puede contribuir a reclutar más leucocitos. El resultado es una artritis aguda, que típicamente remite en días a semanas. Los ataques repetidos de artritis aguda acaban formando tofos, que son agregados de cristales de urato y tejido inflamatorio en las membranas sinoviales inflamadas y el tejido periarticular. Se produce un grave daño del cartílago y se compromete la función de las articulaciones.

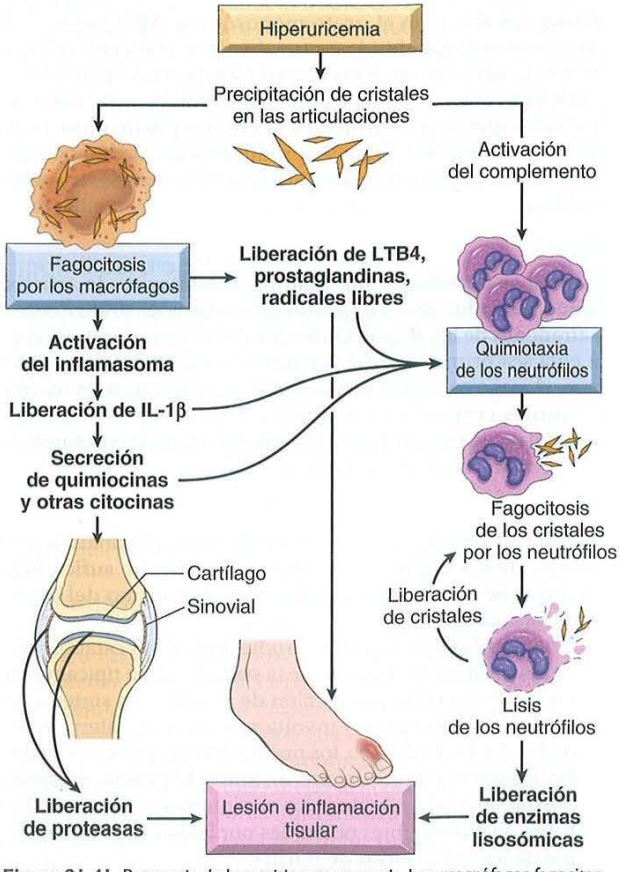


Figura 21.41 Patogenia de la artritis gotosa aguda. Los macrófagos fagocitan los cristales de urato y estimulan la producción de diversos mediadores inflamatorios que inducen la respuesta inflamatoria típica de la gota. Obsérvese que IL-1, una de las principales citocinas proinflamatorias, estimula a su vez la producción de quimiocinas y otras citocinas por diversas células tisulares. *IL-1β*, interleucina 1β; *LTB4*, leucotrieno B4.

Solo un 10% de los pacientes con hiperuricemia desarrollan una gota clínica. Otros factores contribuyen a la gota sintomática:

- *Edad* del individuo y duración de la hiperuricemia. La gota suele aparecer tras 20-30 años de hiperuricemia.
- *Predisposición genética.* Además de las bien conocidas alteraciones ligadas al cromosoma X de HGPRT, los polimorfismos de los genes implicados en el transporte de uratos o iones y posiblemente la inflamación también se asocian a la gota.
- Consumo de *alcohol.*
- *Obesidad.*
- *Fármacos* (p. ej., tiacidas) que reducen la excreción de uratos.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos típicos de la gota incluyen: 1) artritis aguda; 2) artritis tofácea crónica; 3) tofos de diversas localizaciones, y 4) nefropatía gotosa.

La **artritis aguda** se caracteriza por un infiltrado inflamatorio denso, que permea la sinovial y el líquido sinovial. Es frecuente encontrar cristales de urato en el citoplasma de los neutrófilos y organizado en pequeños cúmulos dentro de la sinovial. Se trata de cristales largos, delgados y aciculares, con birrefringencia negativa. La sinovial es edematosa y congestiva y contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos aislados.

La **artritis tofácea crónica** se desarrolla por la precipitación repetida de cristales de urato durante los ataques agudos. Los cristales se incrustan en la superficie articular y forman depósitos visibles parecidos a la tiza en la sinovial (fig. 21.42A). La sinovial se vuelve hiperplásica, fibrosa y engrosada por los elementos inflamatorios y forma un *pannus* que destruye el cartílago subyacente.

Los tofos del cartílago articular, los ligamentos, los tendones y las bolsas articulares son patognomónicos de la gota. Corresponden a grandes agregados de cristales de urato rodeados por una intensa reacción de células gigantes de tipo cuerpo extraño (fig. 21.42B,C).

La **nefropatía gotosa** es la aparición de complicaciones renales por los cristales de urato o los tofos en el intersticio medular renal o en los túbulos. Las complicaciones incluyen la litiasis por ácido úrico y la pielonefritis.

Curso clínico

La gota se asocia al sexo masculino, la obesidad, el síndrome metabólico, el exceso de ingesta de alcohol, la insuficiencia renal y la edad superior a 30 años. Se reconocen cuatro estadios clínicos:

- *Hiperuricemia asintomática*, que aparece en la pubertad en los hombres y después de la menopausia en las mujeres.
- La *artritis aguda* aparece varios años después con un dolor articular súbito y muy intenso, hiperemia localizada y

booksmedicos.org

calor. La mayor parte de las veces el primer ataque es monoarticular y un 50% afectan a la primera articulación metatarsofalángica. Sin tratamiento, la artritis gotosa aguda puede durar horas o semanas, pero gradualmente se produce una resolución completa.

- *Período asintomático intercrítico:* la resolución de la artritis aguda da paso a un intervalo libre de síntomas. Si no se aplica un tratamiento adecuado, los ataques reaparecen cada vez con mayor frecuencia y a menudo se hacen poliarticulares.

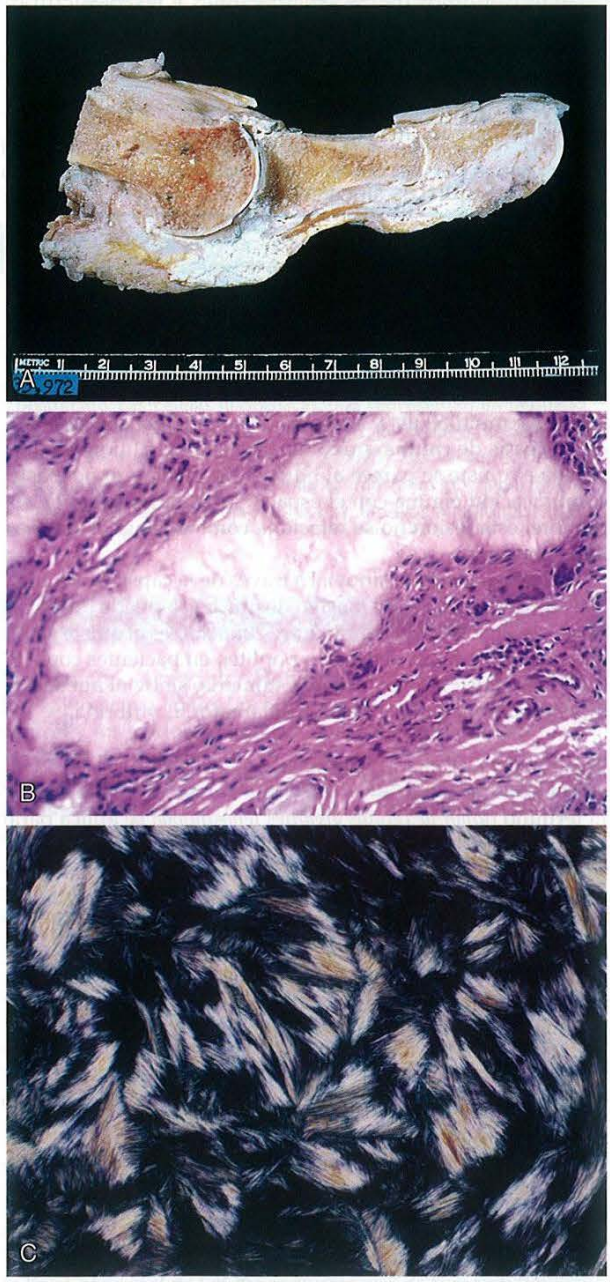


Figura 21.42 Gota. (A) Dedo gordo amputado con tofos blanquecinos que afectan a las articulaciones y los tejidos blandos. (B) Tofo gotoso, un agregado de cristales de urato disueltos rodeados por fibroblastos reactivos, células inflamatorias mononucleares y células gigantes. (C) Los cristales de urato tienen forma de aguja y birrefringencia negativa con luz polarizada.

- La *gota tofácea crónica* se desarrolla como media unos 12 años después del ataque agudo inicial. En este estadio, las radiografías muestran una imagen característica del hueso yuxtaarticular y pérdida del espacio articular.

El tratamiento de la gota se basa en modificar los hábitos vitales y administrar medicamentos para reducir los síntomas (p. ej., AINE) y disminuir las concentraciones de urato (p. ej., inhibidores de la xantina oxidasa).

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (seudogota)

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (EDPC), llamada también *seudogota,* suele afectar a pacientes mayores de 50 años y se hace más frecuente al envejecer. Este cuadro afecta por igual a todas las razas y a ambos sexos. La EDPC se divide en formas esporádicas (idiopáticas), hereditarias y secundarias. La variante autosómica dominante se debe a mutaciones en la línea germinal del canal de transporte de pirofosfato, que permite que se depositen cristales y aparezca artritis en edades relativamente tempranas. Diversos trastornos, incluidos las lesiones articulares previas, el hiperparatiroidismo, la hemocromatosis y la diabetes, predisponen al desarrollo de la variante secundaria. Los estudios sugieren que los proteoglucanos del cartílago articular, que normalmente inhiben la mineralización, se degradan, lo que permite la cristalización alrededor de los condrocitos. Igual que sucede en la gota, la inflamación se debe a la activación de los inflamasomas de los macrófagos.

MORFOLOGÍA

Los cristales se desarrollan primero en el cartílago articular y los discos intervertebrales y, conforme estos depósitos aumentan de tamaño, pueden romperse y ocupar la articulación. Los cristales forman depósitos blanquecinos de aspecto similar a la tiza, friables, que se reconocen en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina como agregados ovalados azul púrpura (fig. 21.43A). Los cristales individuales son romboideos, con un diámetro máximo de 0,5-5 µm (fig. 21.43B) y tienen una birrefringencia positiva. La inflamación suele ser más leve que en la gota.

Curso clínico

La EDPC suele ser asintomática, pero también puede ocasionar una artritis aguda, subaguda o crónica, que se puede en la clínica con una artrosis o AR. La afectación articular puede durar desde pocos días a semanas y puede ser monoarticular o poliarticular; la localización más frecuente es la rodilla, seguida de las muñecas, los codos, los hombros y los tobillos. En último término, aproximadamente un 50% de los pacientes afectados sufren lesiones articulares significativas. El tratamiento es de soporte y no se dispone de ningún tratamiento que evite o retrase la formación de estos cristales.

RESUMEN

ARTRITIS

- La **artrosis (enfermedad articular degenerativa),** que es la enfermedad más frecuente de las articulaciones, es un proceso degenerativo del cartílago articular en la que la degradación de la matriz supera a su síntesis. La inflamación es mínima y típicamente secundaria. La producción local de citocinas inflamatorias puede contribuir a la progresión de la degeneración articular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- La **artritis reumatoide (AR)** es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria crónica que afecta principalmente a las articulaciones pequeñas, pero puede ser sistémica. La AR se debe a una respuesta inmunitaria celular y humoral frente a los autoantígenos, sobre todo las proteínas citrulinadas. El TNF juega un papel central y los antagonistas del TNF tienen utilidad clínica.
- Las **espondiloartropatías seronegativas** son un grupo heterogéneo de artritis de posible origen autoinmunitario, que afectan preferentemente a las articulaciones sacroilíacas y vertebrales y se asocian al HLA-B27.
- La **artritis supurativa** describe la infección directa de un espacio articular por bacterias.
- La **enfermedad de Lyme** es una infección sistémica por *Borrelia burgdorferi*, que se manifiesta como una artritis infecciosa, posiblemente como un componente autoinmunitario en los estadios crónicos.
- La **gota** y la **seudogota** se deben a unas respuestas inflamatorias estimuladas por la precipitación de urato y pirofosfato cálcico, respectivamente.

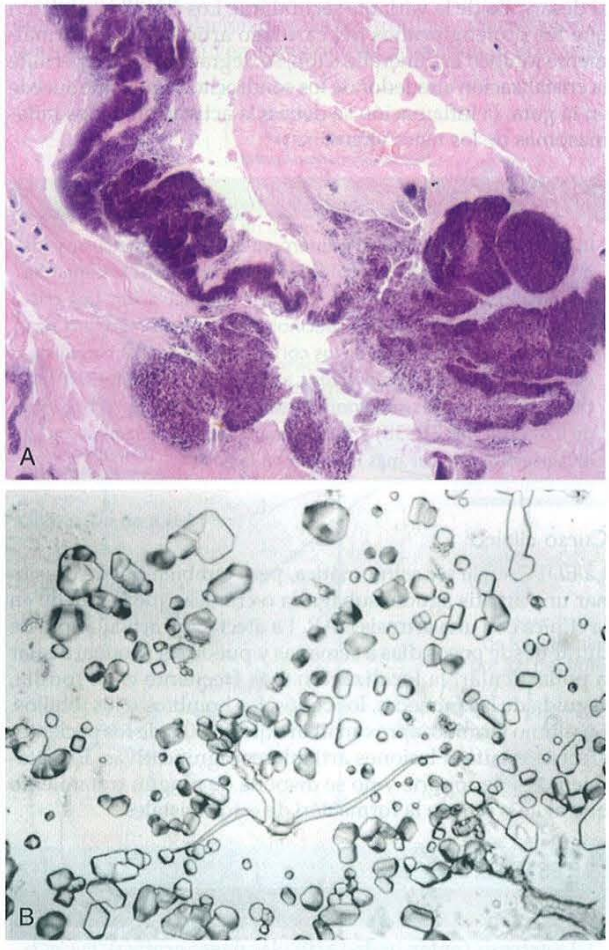


Figura 21.43 Seudogota. (A) Existen depósitos en el cartílago y corresponden a un material basófilo amorfo. (B) Preparación de una extensión de cristales de pirofosfato cálcico.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES ARTICULARES

Las lesiones seudotumorales reactivas, como los gangliones, los quistes sinoviales y los cuerpos sueltos osteocondrales, suelen afectar a las articulaciones y las vainas tendinosas. Suelen deberse a traumatismos o procesos degenerativos y son mucho más frecuentes que las neoplasias. Las neoplasias primarias son infrecuentes, en general benignas y suelen recordar a los tipos de células y tejidos (membrana sinovial, grasa, vasos, tejido fibroso y cartílago) propios de las articulaciones y las estructuras relacionadas. El sarcoma sinovial, aunque durante un tiempo se consideró relacionado o derivado de los tejidos de las articulaciones, actualmente se reconoce como un sarcoma de origen incierto y se comenta con los tumores de tejidos blandos más adelante.

Ganglión y quistes sinoviales

Un *ganglión* es un quiste pequeño (1-1,5 cm), que casi siempre se localiza cerca de una cápsula articular o vaina tendinosa. Una localización frecuente es alrededor de las articulaciones de la muñeca, donde aparece como un nódulo traslúcido del tamaño de un guisante, firme y fluctuante. Se origina por la degeneración quística o mixoide del tejido conjuntivo; por eso, el quiste no tiene ningún revestimiento celular. La lesión puede ser multilocular y aumenta de tamaño por coalescencia de las áreas de cambio mixoide adyacentes. El líquido que rellena el quiste se parece al líquido sinovial, pero no existe comunicación alguna con el espacio articular. A pesar de su nombre, esta lesión no se relaciona con los ganglios del sistema nervioso.

La herniación de la sinovial a través de la cápsula articular o el aumento de tamaño masivo de una bolsa puede producir un *quiste sinovial*. Un ejemplo muy conocido es el quiste sinovial que se forma en el espacio poplíteo en pacientes con AR o artrosis *(quiste de Baker)*. El revestimiento sinovial puede ser hiperplásico y contener células inflamatorias y fibrina.

Tumor de células gigantes tenosinovial

El término *tumor de células gigantes tenosinovial* se aplica para una neoplasia benigna que se desarrolla en el revestimiento sinovial de las articulaciones, las vainas tendinosas y las bolsas. Las variantes clínicas de este tumor incluyen el *tipo difuso* (denominado antes *sinovitis vellonodular pigmentada*) y el *tipo localizado*. La forma difusa suele afectar a las articulaciones grandes, mientras que la variante localizada suele ocurrir como un nódulo delimitado unido a una vaina tendinosa, habitualmente en la mano.

Patogenia

Los tumores de tipo difuso y localizado suelen tener una translocación cromosómica somática recíproca, t(1;2)(p13;q37), que determina la fusión del promotor del colágeno de tipo VI α-3 con el gen del M-CSF. En consecuencia, las células sobreexpresan M-CSF, que estimula la proliferación de los macrófagos por efectos autocrinos y paracrinos, igual que sucede en el tumor de células gigantes óseo (descrito anteriormente).

booksmedicos.org

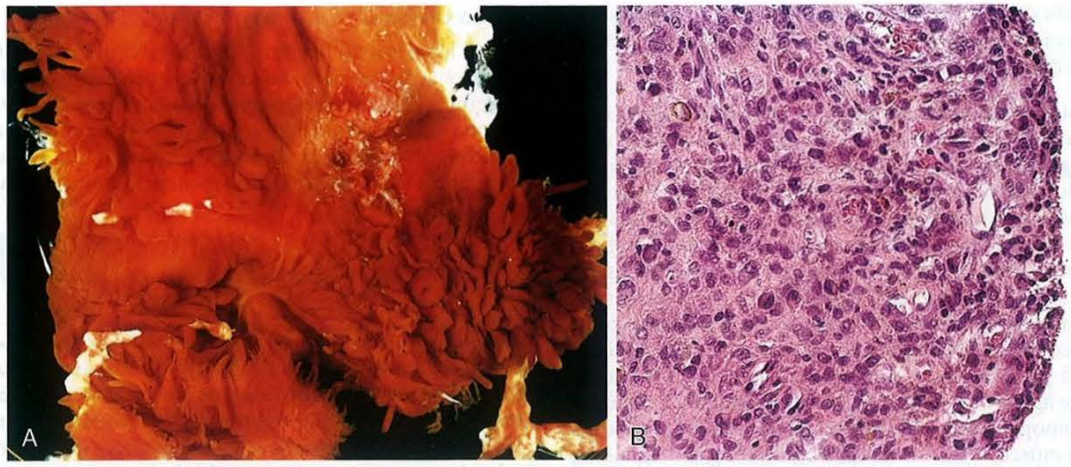


Figura 21.44 Tumor de células gigantes tenosinovial de tipo difuso. (A) Sinovial resecada con frondas y nódulos típicos de una sinovitis vellonodular pigmentada. (B) Sábanas de células proliferativas en un tumor de células gigantes tenosinovial que protruye sobre el revestimiento sinovial.

MORFOLOGÍA

En los tumores difusos, la sinovial articular que normalmente es lisa se convierte en una alfombra enmarañada con proyecciones digitiformes, pliegues de color pardo-rojizo y nódulos (fig. 21.44A). Por el contrario, la variante localizada (nodular) es un tumor bien delimitado. Las células neoplásicas, que representan un pequeño porcentaje de la lesión, son poligonales, de tamaño moderado y recuerdan a los sinoviocitos (fig. 21.44B). Las variantes difusas y localizadas están muy densamente infiltradas por macrófagos cargados de hemosiderina y lípidos espumosos o multinucleados.

Curso clínico

El tumor de células gigantes tenosinovial difuso se presenta en la rodilla en un 80% de los casos. Los pacientes suelen referir dolor, sensación de bloqueo e hinchazón de repetición, igual que en una artritis monoarticular. En ocasiones, se palpa una masa. La variante localizada cursa como una masa indolora solitaria de lento crecimiento y con frecuencia afecta a las manos. Las dos variantes pueden extirparse quirúrgicamente, pero la recidiva es más frecuente en la forma difusa. Se están realizando ensayos clínicos con antagonistas de la vía de transmisión de señales de M-CSF en los pacientes con tumores irresecables.

Tumores de tejidos blandos

Por convenio, los tejidos blandos son los tejidos no epiteliales, salvo el esqueleto, las articulaciones, el sistema nervioso central y los tejidos hematopoyéticos y linfoides. Aunque los procesos no neoplásicos pueden afectar a los tejidos blandos, es raro que se limiten a estos, de forma que la anatomía patológica de tejidos blandos que abordamos aquí se centra exclusivamente en las neoplasias.

Si se excluyen las neoplasias del músculo esquelético, los tumores de tejidos blandos benignos son más numerosos que los malignos (o sarcomas), en un orden de 100 veces. En EE. UU., la incidencia de sarcomas de tejidos blandos es unos 12.000 casos por año, lo que representa menos de un 1% de todos los cánceres. Sin embargo, estos sarcomas provocan un 2% de toda la mortalidad por cáncer, lo que refleja su comportamiento agresivo. La mayor parte de los tumores de tejidos blandos se originan en las extremidades, sobre todo en el muslo. Aproximadamente un 15% afectan a niños, aunque la incidencia aumenta con la edad.

Patogenia

La mayor parte de los sarcomas son esporádicos y no se conoce una causa predisponente. Una minoría pequeña de las neoplasias de tejidos blandos se asocian a mutaciones en la línea germinal de los genes supresores de tumores (neurofibromatosis 1, síndrome de Gardner, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Osler-Weber-Rendu). Unos pocos tumores se pueden vincular con exposiciones ambientales, como la radiación, las quemaduras o las toxinas.

A diferencia de lo que sucede en algunos tumores, como los carcinomas colorrectales, que se suelen originar a partir de lesiones precursoras conocidas, el origen de los sarcomas se desconoce. La idea más aceptada es que los tumores se originan a partir de células madre mesenquimatosas pluripotenciales, que adquieren mutaciones somáticas «conductoras». A pesar de los mecanismos heterogéneos de la oncogenia de los sarcomas, es posible establecer algunas generalizaciones a partir de la complejidad genómica:

- *Cariotipo simple* (15-20% de los sarcomas): al igual que sucede en muchas leucemias y linfomas, los sarcomas suelen ser tumores euploides con un único cambio cromosómico o un número limitado de los mismos, que suceden en fases precoces de la oncogenia y son lo bastante específicos como para permitir el diagnóstico. Los tumores con estas características suelen afectar a pacientes más jóvenes y mostrar un aspecto monomorfo histológicamente. Entre los ejemplos se incluyen el sarcoma de Ewing, que se comentó anteriormente, y el sarcoma sinovial. En algunos casos, se comprende razonablemente bien el efecto oncógeno de estos reordenamientos, pero en otros se desconocen los mecanismos. Las proteínas de fusión oncógenas específicas de un tumor son posibles dianas para el tratamiento.
- *Cariotipo complejo* (80-85% de los sarcomas): estos tumores suelen ser aneuploides o poliploides y muestran múltiples ganancias o pérdidas de cromosomas, un rasgo que sugiere una inestabilidad genómica de base. Entre los ejemplos de este grupo se encuentran los leiomiosarcomas y los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sarcomas pleomorfos indiferenciados. Estos tumores son más frecuentes en los adultos y suelen tener un patrón microscópico pleomorfo.

La clasificación de los tumores de tejidos blandos sigue evolucionando conforme se van identificando nuevas alteraciones genéticas moleculares. En el ámbito clínico, los tumores de tejidos blandos oscilan desde lesiones benignas y autolimitadas que necesitan un tratamiento mínimo a lesiones de grado intermedio con comportamiento agresivo local con un riesgo metastásico mínimo hasta llegar a tumores malignos muy agresivos con un riesgo significativo de metástasis y alta mortalidad. Todos los tumores malignos agresivos se clasifican como *sarcomas*, pero este término se usa con menos constancia para el grupo de tumores con comportamiento localmente agresivo y menor riesgo metastásico. La clasificación anatomopatológica incorpora la morfología (p. ej., diferenciación muscular), la inmunohistoquímica y el diagnóstico molecular. Además de establecer un diagnóstico exacto, es importante definir el grado (de diferenciación) y el estadio (tamaño y profundidad) como indicadores de pronóstico.

Tras esta introducción, se revisan algunos tumores de tejidos blandos representativos o especialmente ilustrativos.

TUMORES DE TEJIDO ADIPOSO

Lipoma

El lipoma, un tumor benigno derivado de la grasa, es el tumor de tejidos blandos más frecuente en los adultos. El lipoma convencional es el subtipo más frecuente, dentro del cual se distinguen algunas variantes poco frecuentes en función de sus características morfológicas y/o genéticas típicas. El lipoma convencional es una masa bien encapsulada de adipocitos maduros. Suele originarse en el tejido subcutáneo de las extremidades proximales y el tronco, especialmente en adultos de mediana edad. Con menos frecuencia, los lipomas son grandes, intramusculares y mal delimitados. La mayor parte de los lipomas se curan mediante resección simple.

Liposarcoma

Los liposarcomas son tumores malignos del tejido adiposo. El liposarcoma es uno de los sarcomas más frecuentes en los adultos y afecta en general a pacientes de 50 a 70 años, se origina en los tejidos blandos profundos y el retroperitoneo.

MORFOLOGÍA

Los liposarcomas se dividen en tres tipos:

- El liposarcoma bien diferenciado contiene adipocitos con algunas células fusiformes atípicas dispersas (fig. 21.45A). Estos tumores contienen una amplificación de la región cromosómica 12q13-q15, que incluye el gen de *MDM2*. Recordará que MDM2 codifica un potente inhibidor de p53.
- El liposarcoma mixoide contiene abundante matriz extracelular basófila, capilares ramificados y células primitivas en distintos estadios de diferenciación adipocítica, que recuerdan a la grasa fetal (fig. 21.45B). El liposarcoma mixoide se caracteriza por una translocación t(12;16). El gen de fusión resultante detiene la diferenciación de los adipocitos.
- El liposarcoma pleomorfo está constituido por sábanas de células anaplásicas, núcleos anormales y una cantidad variable de adipocitos inmaduros (lipoblastos). Estos tumores tienen cariotipos complejos.

Curso clínico

Todos los tipos de liposarcoma recidivan localmente y con frecuencia de forma repetida, salvo que se extirpen de forma adecuada. La variante bien diferenciada es relativamente indolente, la variante mixoide/de células redondas tiene un comportamiento de malignidad intermedia y la variante pleomorfa es agresiva y con frecuencia metastatiza.

TUMORES FIBROSOS

Fascitis nodular

La fascitis nodular es una proliferación autolimitada de fibroblastos y miofibroblastos que afecta típicamente a las extremidades superiores de los adultos jóvenes. Un 25-50% de los casos refieren antecedentes de traumatismo y los tumores crecen con rapidez durante unas semanas a meses. Aunque la fascitis nodular se consideraba históricamente una lesión puramente reactiva, la identificación de una translocación t(17;22) que produce un gen de fusión *MYH9-USP6* indica que es una proliferación clonal, aunque autolimitada. Se plantea la hipótesis de que las células proliferativas carecen de algunas características clave del cáncer, quizá la capacidad de evitar la senescencia. Es interesante que el QOA (comentado anteriormente), otro tumor situado en una zona gris entre las proliferaciones reactivas y neoplásicas, también contiene el gen de fusión *USP6*. La fascitis nodular puede remitir de forma espontánea y rara vez recidiva tras la resección. La transformación maligna no está descrita.

MORFOLOGÍA

La fascitis nodular se origina en la dermis profunda, el tejido subcutáneo, la fascia o el músculo. Macroscópicamente, la lesión mide menos de 5 cm y es delimitada o ligeramente infiltrante. Se trata de una lesión muy celular constituida por fibroblastos y miofibroblastos redondeados de aspecto inmaduro, dispuestos en un patrón que recuerda a los fibroblastos en cultivo (fig. 21.46). Es típico un gradiente de maduración *(efecto zonal)*, con paso de áreas celulares, laxas y mixoides a otras organizadas y fibrosas. Las células muestran tamaños y morfologías variables (de fusiformes a estrelladas) y tienen nucléolos llamativos; muestran numerosas mitosis. Es frecuente identificar linfocitos y eritrocitos extravasados, pero los neutrófilos son poco frecuentes.

Fibromatosis

Fibromatosis superficial

La fibromatosis superficial es una proliferación infiltrante, que puede producir una deformidad local, pero es inocua. Todas las variantes de fibromatosis superficial afectan más a los hombres que a las mujeres y se caracterizan por fascículos nodulares o mal delimitados de fibroblastos, que crecen formando fascículos largos ondulados, que se rodean de abundante colágeno denso. Se han descrito varios subtipos clínicos:

- *Palmar (enfermedad de Dupuytren)*. Engrosamiento irregular o nodular de la fascia palmar uni- o bilateral.
- *Plantar*. Frecuente en pacientes jóvenes, unilateral y no asociado a contracturas.

booksmedicos.org

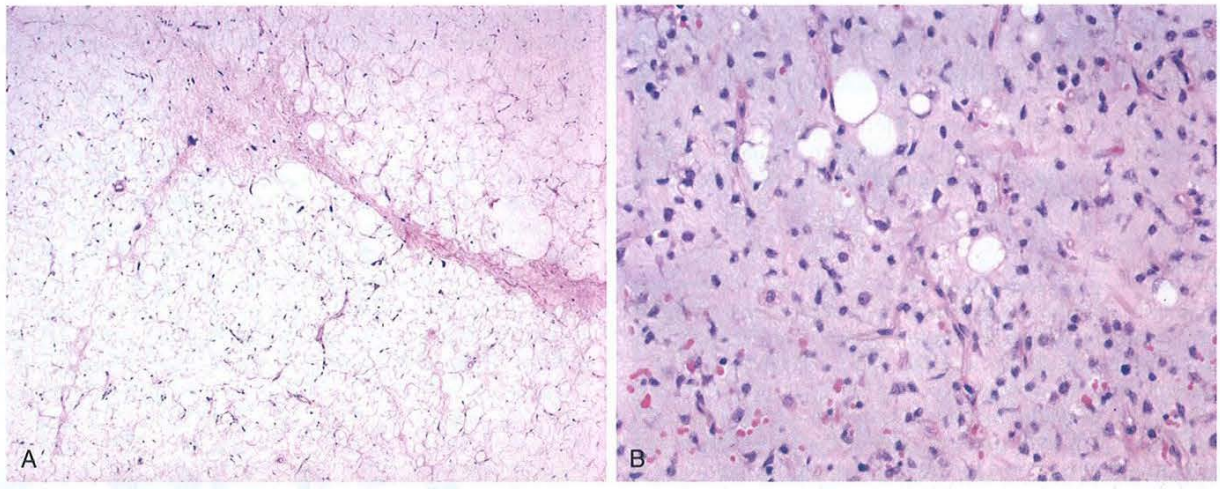


Figura 21.45 Liposarcoma. (A) El subtipo bien diferenciado está constituido por adipocitos maduros y células aisladas fusiformes con núcleos hipercromáticos. (B) Liposarcoma mixoide con abundante sustancia fundamental y una rica red capilar en la que se reconocen adipocitos inmaduros aislados y células más primitivas de redondeadas a estrelladas.

- *Peniana (enfermedad de Peyronie)*. Induración o masa palpable de la superficie dorsolateral del pene.

Aproximadamente un 20-25% de los casos de fibromatosis palmar y plantar se estabilizan y no progresan; algunos casos se resuelven incluso de forma espontánea. Algunos casos recidivan tras la resección, sobre todo la variante plantar.

Fibromatosis profunda

La fibromatosis profunda, llamada también tumores desmoides, son grandes masas infiltrantes que recidivan con frecuencia, pero no producen metástasis. Suelen aparecer en adolescentes y hasta los 40 años, predominando en las mujeres. La fibromatosis abdominal suele afectar las estructuras musculoaponeuróticas de la pared abdominal anterior, pero los tumores también pueden originarse en las cinturas o el mesenterio. Las fibromatosis profundas contienen mutaciones de los genes *CTNNB1* (β-catenina) o *APC*, que se traducen en un aumento de la transmisión de señales por Wnt. La mayor parte de estos tumores son esporádicos, pero los pacientes con una poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Gardner; v. capítulo 16) y que tienen mutaciones en la línea germinal de *APC* tienen predisposición a sufrir fibromatosis profundas.

MORFOLOGÍA

Las fibromatosis son masas mal delimitadas, firmes y de color blanco-gris, que miden entre 1 y 15 cm de diámetro máximo. Son elásticas y duras e infiltran de forma notable el músculo circundante, los nervios y la grasa. El patrón histológico característico muestra fibroblastos de aspecto inocente, dispuestos en fascículos amplios ondulantes inmersos en el seno de un colágeno denso (fig. 21.47). La histología recuerda a una cicatriz.

Dada su naturaleza ampliamente infiltrante, a menudo resulta complicado extirparlas por completo. Los esfuerzos más recientes se han centrado en el tratamiento médico y la radioterapia como alternativas a la cirugía.

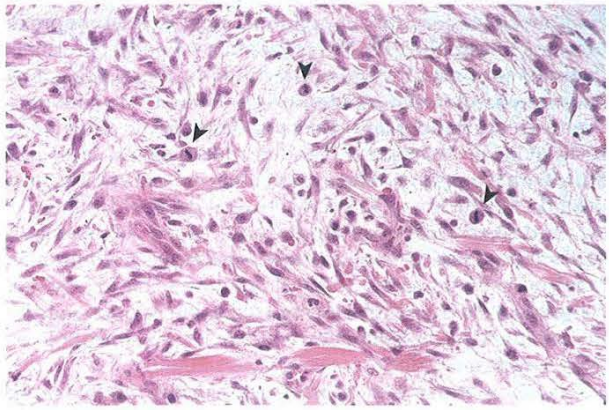


Figura 21.46 Fascitis nodular con células fusiformes redondeadas distribuidas de forma aleatoria y rodeadas por estroma mixoide. Obsérvese la actividad mitótica *(puntas de flecha)*.

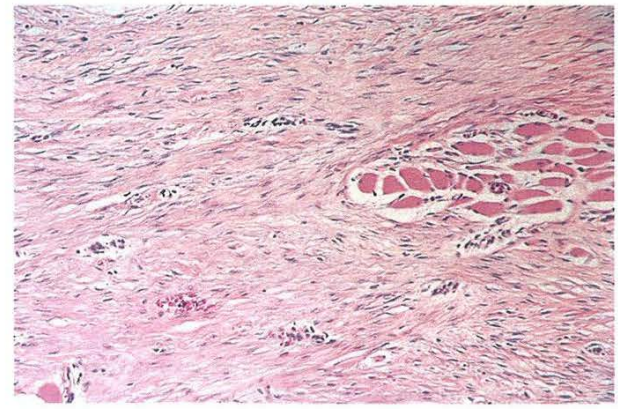


Figura 21.47 Fibromatosis profunda que infiltra las fibras de músculo esquelético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TUMORES DE MÚSCULO ESQUELÉTICO

Las neoplasias de músculo esquelético, a diferencia de los tumores de otras estirpes, son casi siempre malignas. El rabdomioma benigno es más frecuente en pacientes con esclerosis tuberosa.

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno con diferenciación en músculo esquelético. Se describen tres subtipos principales: *alveolar* (20%), *embrionario* (60%) y *pleomorfo* (20%). El rabdomiosarcoma (alveolar y embrionario) es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la infancia y la adolescencia y suele aparecer antes de los 20 años, mientras que el rabdomiosarcoma pleomorfo afecta principalmente a los adultos. Las variantes pediátricas se originan en los senos, la región de la cabeza y el cuello y el aparato genitourinario, zonas que no suelen contener mucho músculo esquelético normalmente, lo que nos recuerda que los sarcomas no se originan a partir de las células mesenquimatosas maduras con diferenciación terminal. Los subtipos embrionario y pleomorfo son heterogéneos genéticamente.

Los rabdomiosarcomas alveolares suelen contener fusiones del gen *FOXO1* con los genes *PAX3* o *PAX7*, reordenamientos caracterizados por la presencia de una translocación (2;13) o (1;13), respectivamente. PAX3 es un factor de transcripción que inicia la diferenciación en músculo esquelético y parece que la proteína de fusión quimérica PAX3-FOXO1 interfiere en la diferenciación, un mecanismo parecido al de muchas de las proteínas de fusión de los factores de transcripción presentes en las leucemias agudas.

MORFOLOGÍA

El **rabdomiosarcoma embrionario** es una masa infiltrante grisácea blanda. Las células tumorales recuerdan al músculo esquelético en distintos estadios de diferenciación y corresponden a sábanas de células redondeadas y fusiformes primitivas (fig. 21.48A). Pueden identificarse rabdomioblastos con un citoplasma a modo de correa con estriaciones transversales visibles. El **sarcoma botrioideo** es una variante de rabdomiosarcoma embrionario que aparece en las paredes de vísceras huecas, como la vejiga urinaria o la vagina.

En el **rabdomiosarcoma alveolar,** una trama de tabiques fibrosos divide las células en cúmulos o agregados, por lo que la lesión recuerda superficialmente a los alvéolos pulmonares. Las células tumorales son uniformes redondeadas y con escaso citoplasma y muestran una cohesión mínima (fig. 21.48B).

El **rabdomiosarcoma pleomorfo** se caracteriza por numerosas células tumorales muy pleomorfas eosinófilas grandes y en ocasiones multinucleadas, por lo que se parece a otros sarcomas pleomorfos. La identificación inmunohistoquímica de proteínas específicas del músculo, como miogenina, es necesaria para confirmar la diferenciación rabdomioblástica.

Los rabdomiosarcomas son neoplasias agresivas, que se suelen tratar mediante cirugía y quimioterapia, asociadas o no a radioterapia. La variante botrioidea tiene un pronóstico mejor, mientras que la pleomorfa suele causar la muerte del paciente.

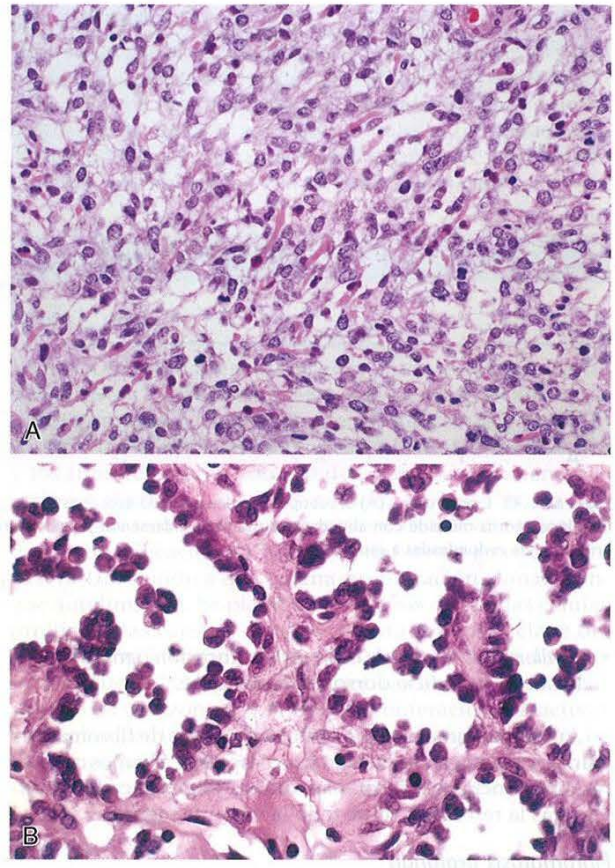


Figura 21.48 Rabdomiosarcoma. (A) Subtipo embrionario constituido por células malignas que van desde elementos primitivos a otras células redondas y densamente eosinófilas con diferenciación muscular esquelética. (B) Rabdomiosarcoma alveolar con numerosos espacios revestidos por células tumorales redondeadas uniformes y poco cohesivas.

TUMORES DE MÚSCULO LISO

Leiomioma

El leiomioma, un tumor benigno derivado de músculo liso, es frecuente en el útero, aunque puede originarse en cualquier localización con tejido blando. Los leiomiomas uterinos (v. capítulo 19) son frecuentes y pueden producir distintos síntomas, incluidas infertilidad y menorragia. Los leiomiomas también pueden originarse en los músculos erectores del vello *(piloleiomiomas)* de la piel y, con menos frecuencia, en los tejidos blandos somáticos profundos o el aparato digestivo. La presencia de una mutación con pérdida de función en la línea germinal del gen de la fumarato hidratasa (FH) en el cromosoma 1q42.3 determina la aparición de leiomiomas cutáneos múltiples, leiomiomas uterinos y carcinomas de células renales. La FH es una enzima del ciclo de Krebs y esta asociación es otro ejemplo interesante de la relación entre los trastornos metabólicos y las neoplasias.

Los leiomiomas de tejidos blandos suelen medir 1-2 cm y están constituidos por fascículos de células fusiformes muy eosinófilas, que suelen cruzarse entre ellas formando

booksmedicos.org

un ángulo recto. Las células tumorales tienen núcleos elongados de extremos redondeados y una atipia mínima con pocas mitosis. Las lesiones solitarias se curan con cirugía.

Leiomiosarcoma

Los leiomiosarcomas de tejidos blandos representan un 10-20% de todos los sarcomas de tejidos blandos. Son lesiones de adultos y afectan más a las mujeres. La mayor parte se desarrollan en los tejidos blandos profundos de las extremidades y el retroperitoneo o se originan en la pared de los grandes vasos. Los leiomiosarcomas tienen genotipos complejos, que se deben a defectos adquiridos con una importante inestabilidad genómica.

MORFOLOGÍA

Los leiomiosarcomas son masas firmes e indoloras. Los tumores retroperitoneales pueden ser grandes y voluminosos, ocasionando síntomas abdominales. Están constituidos por células fusiformes eosinófilas con núcleos de extremos redondeados e hipercromáticos, que se disponen en fascículos entrecruzados. Expresan las proteínas del músculo liso (actina, desmina, caldesmona), que se pueden detectar con inmunohistoquímica. A diferencia de lo que sucede en los leiomiomas, los leiomiosarcomas tienen mitosis y necrosis con frecuencia.

Curso clínico

El tratamiento depende del tamaño, la localización y el grado del tumor. Los leiomiosarcomas superficiales suelen ser pequeños y de buen pronóstico, mientras que los retroperitoneales son difíciles de controlar y producen la muerte por extensión local y siembra metastásica, sobre todo a los pulmones.

TUMORES DE ORIGEN INCIERTO

Aunque muchos tumores de tejidos blandos se pueden clasificar dentro de tipos histológicos reconocibles, un porcentaje elevado de los mismos no recuerdan a ninguna línea mesenquimatosa conocida. En este grupo, se incluyen ejemplos con cariotipos simples o complejos de los que a continuación se describe un ejemplo.

Sarcoma sinovial

El *sarcoma sinovial* se llama así porque los primeros casos descritos se originaron en los tejidos blandos próximos a la articulación de la rodilla y se planteó una posible relación morfológica con la sinovial. Sin embargo, el término es confuso porque estos tumores pueden aparecer en zonas exentas de sinovial y sus rasgos morfológicos no se corresponden con un origen en los sinoviocitos. Los sarcomas sinoviales representan aproximadamente un 10% de todos los sarcomas de tejidos blandos. La mayoría ocurren entre los 20 y los 50 años y suelen debutar como masas profundas de varios años de evolución. La mayor parte de los sarcomas sinoviales presentan una translocación cromosómica característica t(x;18)(p11;q11), que genera genes de fusión constituidos por

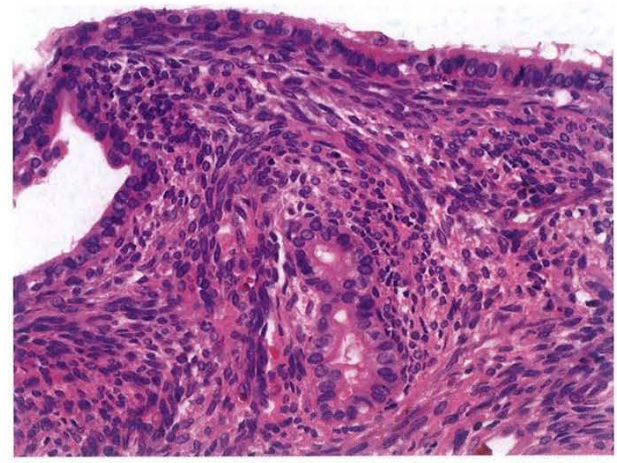


Figura 21.49 Sarcoma sinovial que muestra el clásico aspecto histológico bifásico con células fusiformes y áreas glandulares.

parte del gen *SS18* y uno de los tres genes *SSX*, que codifica factores de transcripción quiméricos que alteran el control del ciclo celular.

MORFOLOGÍA

Los sarcomas sinoviales pueden ser monofásicos o bifásicos. Los primeros están constituidos por células fusiformes uniformes, con escaso citoplasma y cromatina densa, que forman fascículos cortos y densamente agregados. La variante bifásica contiene estructuras de aspecto seudoglandular constituidas por células epitelioides de cúbicas a cilíndricas, además del componente fusocelular descrito anteriormente (fig. 21.49). La inmunohistoquímica ayuda a identificar estos tumores, dado que las células tumorales, sobre todo de la variante bifásica, son positivas con los antígenos epiteliales (p. ej., queratinas), lo que permite diferenciar este tumor de otros sarcomas.

El sarcoma sinovial se trata de forma agresiva con cirugía conservadora de miembro y muchas veces quimioterapia. La supervivencia a los 5 años oscila entre un 25 y un 62%, en función del estadio y la edad del paciente. Suelen producir metástasis pulmonares y, a diferencia de otros sarcomas, también en ganglios linfáticos regionales.

Sarcoma pleomorfo indiferenciado

El término *sarcoma pleomorfo indiferenciado* (SPI) alude a tumores mesenquimatosos malignos constituidos por células pleomorfas de alto grado y que no pueden clasificarse en otra categoría tras el estudio de los rasgos histológicos, inmunofenotípicos, ultraestructurales y genéticos. La mayor parte se originan en los tejidos blandos profundos de la extremidad, especialmente el muslo de adultos de edad intermedia o ancianos. El diagnóstico *fibrohistiocitoma maligno* (FHM), que a veces se hacía sinónimo de SPI, se ha dejado de emplear porque: 1) la categoría incluía tanto tumores indiferenciados como otros que se podían reclasificar a partir de los datos de inmunohistoquímica y genética, y 2) no existe consenso sobre la definición morfológica de la estirpe fibrohistiocítica. La mayor parte de los tumores son aneuploides y tienen múltiples cambios estructurales y numéricos en los cromosomas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

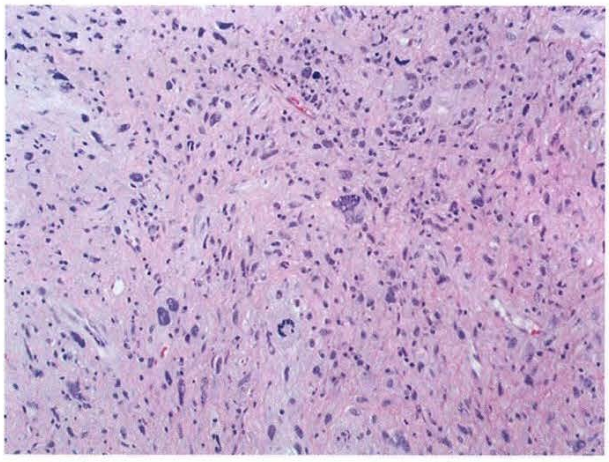


Figura 21.50 Sarcoma pleomorfo indiferenciado con células anaplásicas de fusiformes a poligonales.

MORFOLOGÍA

Los SPI suelen corresponder a masas carnosas grandes de color blanco-gris, que pueden alcanzar grandes tamaños (10-20 cm) según el compartimento anatómico en que se originen. Muestran necrosis y hemorragia con frecuencia, e, histológicamente, se trata de una de las neoplasias malignas más pleomorfas que existen. Los SPI están constituidos por sábanas de células grandes anaplásicas, de fusiformes a poligonales de núcleos irregulares, hipercromáticos, a veces con marcado pleomorfismo (fig. 21.50). Son numerosas las mitosis, incluidas las formas atípicas no simétricas, y también la necrosis. Por definición, las células tumorales no tienen diferenciación hacia una estirpe determinada ni defectos genéticos característicos.

Los SPI son tumores malignos agresivos que se tratan con cirugía y quimioterapia adyuvante y/o radioterapia. El pronóstico es malo en general y un 30-50% de los pacientes desarrollan metástasis.

RESUMEN

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS

- Las neoplasias de tejidos blandos corresponden a tumores originados en tejidos no epiteliales, salvo el esqueleto, las articulaciones, el sistema nervioso central y los tejidos hematopoyéticos y linfoides. Un sarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno.
- Aunque posiblemente todos los tumores de tejidos blandos se originen a partir de células madre mesenquimatosas pluripotenciales, en lugar de hacerlo en células maduras, pueden clasificarse como
  - Tumores que recuerdan a un tejido mesenquimatoso maduro (p. ej., grasa). Cada una de estas lesiones se divide a su vez en formas benignas y malignas.
  - Tumores constituidos por células para las cuales no existe una célula normal equivalente (p. ej., sarcoma sinovial, SPI).
- Los sarcomas con cariotipos simples tienen alteraciones cromosómicas y moleculares reproducibles, que contribuyen a su patogenia y son lo bastante específicas como para tener utilidad diagnóstica.
- La mayor parte de los sarcomas de los adultos presentan cariotipos complejos, suelen ser pleomorfos y tienen una genética heterogénea y mal pronóstico.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. Andrew Rosenberg su destacada aportación a las ediciones previas de este capítulo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Estructura básica y biología del hueso

Kogianni G, Noble BS: The biology of osteocytes, *Curr Osteoporos Rep* 5:81-86, 2007. *[Buena revisión de la base celular de la remodelación ósea.]*

Olsen BR, Reginato AM, Wang W: Bone development, *Annu Rev Cell Dev Biol* 16:191-220, 2000. *[Actualización sobre la base genética y molecular del esqueleto de los vertebrados.]*

Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease, *Nat Med* 13:791-801, 2007. *[Excelente revisión de la genética y la fisiopatología de las enfermedades esqueléticas.]*

Displasias esqueléticas

Askmyr MK, Fasth A, Richter J: Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis, *Br J Haematol* 140:597-609, 2008. *[Excelente resumen de las opciones terapéuticas para la osteoporosis, incluido el tratamiento génico.]*

Krakow D, Rimoin DL: The skeletal dysplasias, *Genet Med* 12:327-341, 2010. *[Revisión exhaustiva de las displasias con una tabla resumen de extrema utilidad.]*

Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al: Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited, *Eur J Med Genet* 53:1-5, 2010. *[Revisión de la clasificación actual de la osteogenia imperfecta en función de los hallazgos clínicos y moleculares.]*

Osteoporosis

Mosekilde L. Mechanisms of age-related bone loss, *Novartis Found Symp* 235150-166, discussion 66-71, 2001. *[Excelente revisión sobre la relación entre remodelación y osteoporosis.]*

Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al: Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures, *N Engl J Med* 358: 2355-2365, 2008. *[Publicación de referencia en la que se analizan las vías moleculares que producen la osteoporosis.]*

Weitzmann MN, Pacifici R: Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale, *J Clin Invest* 116:1186-1194, 2006. *[Excelente revisión de los conocimientos actuales sobre la relación entre estrógenos y osteoporosis.]*

Hiperparatiroidismo

Silva BC, Bilezikian JP: Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton, *Curr Opin Pharmacol* 22:41-50, 2015. *[Excelente resumen de los efectos de la hormona paratiroidea sobre el metabolismo del calcio y el hueso.]*

Enfermedad de Paget

Roodman GD, Windle JJ: Paget disease of bone, *J Clin Invest* 115:200-208, 2005. *[Resumen conciso, bien ilustrado sobre las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad de Paget.]*

Singer FR: The etiology of Paget's Disease of bone: viral and genetic interactions, *Cell Metab* 13:5-6, 2011. *[Magnífica revisión sobre las vías genéticas y víricas en la enfermedad de Paget.]*

Osteonecrosis

Seamon J, Keller T, et al. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis, *Arthritis* 601763, 2012. *[Resumen de los avances recientes sobre la fisiopatología de la osteonecrosis de la cabeza femoral.]*

Osteosarcoma

Klein MJ, Siegal GP: Osteosarcoma: anatomic and histologic variants, *Am J Clin Pathol* 125:555-581, 2006. *[Actualización más reciente de la clasificación del osteosarcoma.]*

Wagner ER, Luther G, Zhu G, et al: Defective osteogenic differentiation in the development of osteosarcoma, *Sarcoma* 2011:325238, 2011. *[Analiza la relación molecular entre el desarrollo de los osteoblastos normales y la patogenia del osteosarcoma.]*

booksmedicos.org

Tumores condrógenos

Bovee JV, Hogendoorn PC, Wunder JS, et al: Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets, *Nat Rev Cancer* 10:481-488, 2010. *[Buena revisión de las alteraciones genéticas conocidas en estos tumores.]*

Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, et al: Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome, *Nat Genet* 43:1256-1261, 2011. *[Artículo de referencia que identifica las mutaciones de IDH en los tumores cartilaginosos hereditarios.]*

Wuyts W, Van Hul W: Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes, *Hum Mutat* 15:220-227, 2000. *[Exposición sobre la base genética del síndrome del osteocondroma.]*

Sarcoma de Ewing

Erkizan HV, Uversky VN, Toretsky JA: Oncogenic partnerships: EWS-FLI1 protein interactions initiate key pathways of Ewing's sarcoma, *Clin Cancer Res* 16:4077-4083, 2010. *[Excelente resumen de los efectos moleculares de la proteína de fusión EWS-FLI1 en el sarcoma de Ewing.]*

Tumor de células gigantes del hueso

Robinson D, Einhorn TA: Giant cell tumor of bone: a unique paradigm of stromal-hematopoietic cellular interactions, *J Cell Biochem* 55: 300-303, 1994. *[Excelente análisis sobre los mecanismos moleculares que subyacen al tumor de células gigantes y los conocimientos que han aportado sobre la remodelación normal del hueso.]*

Quiste óseo aneurismático

Oliveira AM, Chou MM: The TRE17/USP6 oncogene: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma, *Front Biosci (Schol Ed)* 4:321-334, 2012. *[Excelente revisión sobre el reordenamiento clonal de USP6 en diversos tumores mesenquimatosos autolimitados.]*

Displasia fibrosa

Riminucci M, Robey PG, Saggio I, et al: Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells, *J Mol Endocrinol* 45:355-364, 2010. *[Excelente comentario sobre el mecanismo por el que una mutación puede afectar a las células progenitoras esqueléticas y producir la expresión clínica de la displasia fibrosa.]*

Artrosis

Goldring MB, Goldring SR: Articular cartilage and subcondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1192:230-237, 2010. *[Breve y meditada presentación sobre la implicación de las estructuras articulares en el desarrollo de la artrosis.]*

Valdes AM, Spector TD: Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 7:23-32, 2011. *[Útil revisión sobre los estudios pangenómicos que han permitido determinar los genes que predisponen a la artrosis.]*

Artritis reumatoide

Deane KD, El-Gabalawy H: Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE, *Nat Rev Rheumatol* 10: 212-228, 2014. *[Actualización reciente y magníficamente ilustrada sobre la patogenia de la AR y el LES.]*

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 376: 1094-1108, 2011. *[Revisión de la patogenia y tratamiento de la enfermedad.]*

van Heemst J, Jansen DT, et al: Crossreactivity to vinculin and microbes provides a molecular basis for HLA-based protection against rheumatoid arthritis, *Nat Commun* 6:6681, 2015. *[Describe la relación entre los alelos HLA, los microbios y la autoinmunidad.]*

Enfermedad de Lyme

Iliopoulou BP, Huber BT: Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons from Lyme disease, *Curr Opin Rheumatol* 22:451-455, 2010. *[Reciente resumen sobre los mecanismos inmunitarios subyacentes a la artritis de Lyme.]*

Marques A: Chronic Lyme disease: a review, *Infect Dis Clin North Am* 22:341-360, 2008. *[Revisión en profundidad de la enfermedad de Lyme.]*

Gota y seudogota

Rosenthal AK: Update in calcium deposition diseases, *Curr Opin Rheumatol* 19:158-162, 2007. *[Reciente y sucinta revisión de la artritis inducida por cristales.]*

VanItallie TB: Gout: epitome of painful arthritis, *Metabolism* 59(Suppl 1): S32-S36, 2010. *[Excelente resumen de los desarrollos recientes sobre la biología molecular y celular que subyace a la gota.]*

Tumor de células gigantes tenosinovial

Moller E, Mandahl N, Mertens F, et al: Molecular identification of COL6A3-CSF1 fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors, *Genes Chromosomes Cancer* 47:21-25, 2008. *[Artículo de referencia que identifica los reordenamientos cromosómicos en el tumor de células gigantes tenosinovial.]*

Sarcomas de tejidos blandos

Antonescu CR, Dal Cin P: Promiscuous genes involved in recurrent chromosomal translocations in soft tissue tumours, *Pathology* 46: 105-112, 2014. *[Excelente revisión sobre la especificidad (o falta de la misma) de los defectos genéticos en los tumores de tejidos blandos.]*

Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, et al: Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification, *J Clin Oncol* 19:3045-3050, 2001. *[Artículo de referencia que reevalúa el diagnóstico del fibrohistiocitoma maligno (FHM) y permite una clasificación más específica.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 22

Nervios periféricos y músculos

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Trastornos de nervios periféricos 835
Patrones de lesión de los nervios periféricos 835
Trastornos asociados a la lesión de los nervios periféricos 837
Trastornos de la unión neuromuscular 839
Miastenia grave 839
Síndrome de Lambert-Eaton 839
Otros trastornos de la unión neuromuscular 839
Trastornos del músculo esquelético 840
Patrones de lesión y atrofia del músculo esquelético 840
Trastornos hereditarios del músculo esquelético 841
Trastornos adquiridos del músculo esquelético 844
Tumores de la vaina de nervios periféricos 846
Schwannomas y neurofibromatosis de tipo 2 846
Neurofibromas 846
Neurofibromatosis de tipo 1 846
Tumores malignos de la vaina de nervios periféricos 846
Neuroma traumático 847

Los nervios periféricos y los músculos esqueléticos posibilitan el movimiento voluntario y aportan al encéfalo información sensitiva sobre el entorno. La distribución anatómica de las lesiones y los signos y síntomas asociados son útiles para poder clasificar los trastornos neuromusculares. La exposición sobre los trastornos neuromusculares que sigue a continuación se organiza siguiendo las líneas anatómicas y recorre el sistema neuromuscular de proximal a distal revisando los trastornos de los nervios periféricos, las uniones neuromusculares y el músculo esquelético.

TRASTORNOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Los dos principales elementos funcionales de los nervios periféricos son las prolongaciones axónicas y sus vainas de mielina, que son elaboradas por las células de Schwann. El diámetro del axón y el espesor de la mielina están relacionados entre sí y con la velocidad de conducción. Estas características se utilizan para distinguir los distintos tipos de axones, que intervienen en las aferencias sensitivas y la función motora. Por ejemplo, el tacto ligero es transmitido por axones de diámetro grande y con una vaina de mielina gruesa con velocidades de conducción rápidas, mientras que la sensación de temperatura es transmitida por axones finos amielínicos lentos. En el caso de los axones mielínicos, una célula de Schwann elabora y mantiene la mielina exactamente de un segmento, o internodo, en un solo axón (fig. 22.1A). Los internodos adyacentes están separados por los nódulos de Ranvier, que permiten la conducción saltatoria. Cualquier nervio contiene axones de distintos tamaños y que realizan funciones distintas. Estos se organizan en fascículos rodeados por una capa de células perineurales. Las células perineurales forman una barrera entre el endoneuro en la parte interna del fascículo y el epineuro en la externa.

Patrones de lesión de los nervios periféricos

Las neuropatías periféricas se clasifican a menudo como axónicas o desmielinizantes, aunque muchas enfermedades muestran características mixtas. **Las neuropatías axónicas se deben a noxas que dañan directamente el axón.** Cuando se afecta un axón, degenera toda su porción distal. La degeneración axónica se asocia a la pérdida secundaria de mielina (fig. 22.1B). El término *degeneración walleriana* se ha tomado prestado de estudios experimentales en los que se cortaban los nervios y permite describir los cambios análogos existentes en las neuropatías axónicas. La regeneración tiene lugar a través del recrecimiento del axón y de la remielinización posterior de la parte distal del axón (fig. 22.1C). La característica morfológica distintiva de las neuropatías axónicas es la disminución de la densidad de los axones, que en los estudios electrofisiológicos se correlaciona con una reducción de la potencia de la señal o la amplitud de los impulsos nerviosos.

Las neuropatías desmielinizantes se caracterizan por una lesión de las células de Schwann o la mielina con conservación relativa de la mielina y esto se traduce en una reducción anormal de la velocidad de conducción nerviosa con amplitud conservada. La desmielinización se produce típicamente de forma discontinua y afecta a los internodos concretos en la longitud del axón con una distribución aleatoria. Este proceso se denomina *desmielinización segmentaria* (v. fig. 22.1B). Morfológicamente, las neuropatías desmielinizantes muestran una densidad de axones relativamente normal con desmielinización y reparación segmentarias. La afectación se reconoce por la presencia de axones con vainas de mielina excesivamente finas y zonas internodales cortas

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

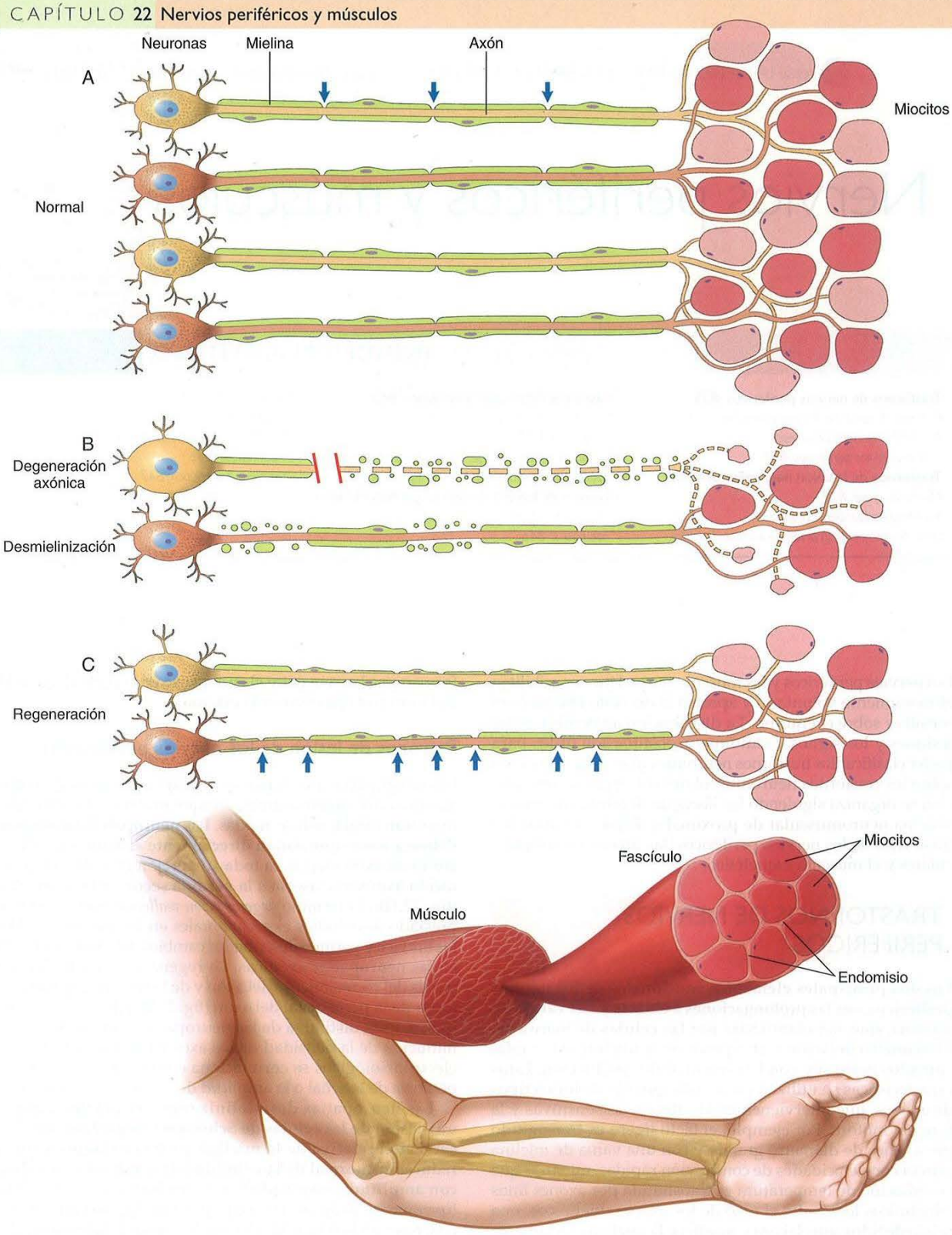


Figura 22.1 Patrones de daño de un nervio periférico. (A) En las unidades motoras normales, las miofibrillas de tipos I y II (v. tabla 22.2) se organizan en una distribución en «damero». Los internodos separados por nódulos de Ranvier *(flechas)* a lo largo de los axones motores tienen un grosor y una longitud uniformes. (B) La lesión axónica aguda *(axón superior)* da lugar a la degeneración de la parte distal del axón y su vaina de mielina asociada, con atrofia de las miofibrillas desnervadas. Por el contrario, una enfermedad desmielinizante aguda *(axón inferior)* produce la degeneración segmentaria aleatoria de algunos internodos de mielina, con conservación del axón. (C) La regeneración de los axones después de la lesión *(axón superior)* permite restablecer las conexiones con las miofibrillas. El axón regenerado es mielinizado por las células de Schwann que proliferan, pero los internodos nuevos son más cortos y las vainas de mielina son más finas que las originales. (Los nódulos de Ranvier están marcados con *flechas;* compárese con la imagen A.) La remisión de la enfermedad desmielinizante *(axón inferior)* permite que se produzca la remielinización, pero los internodos nuevos también son más cortos y tienen vainas de mielina más finas que los internodos colindantes normales que no han sufrido daños.

booksmedicos.org

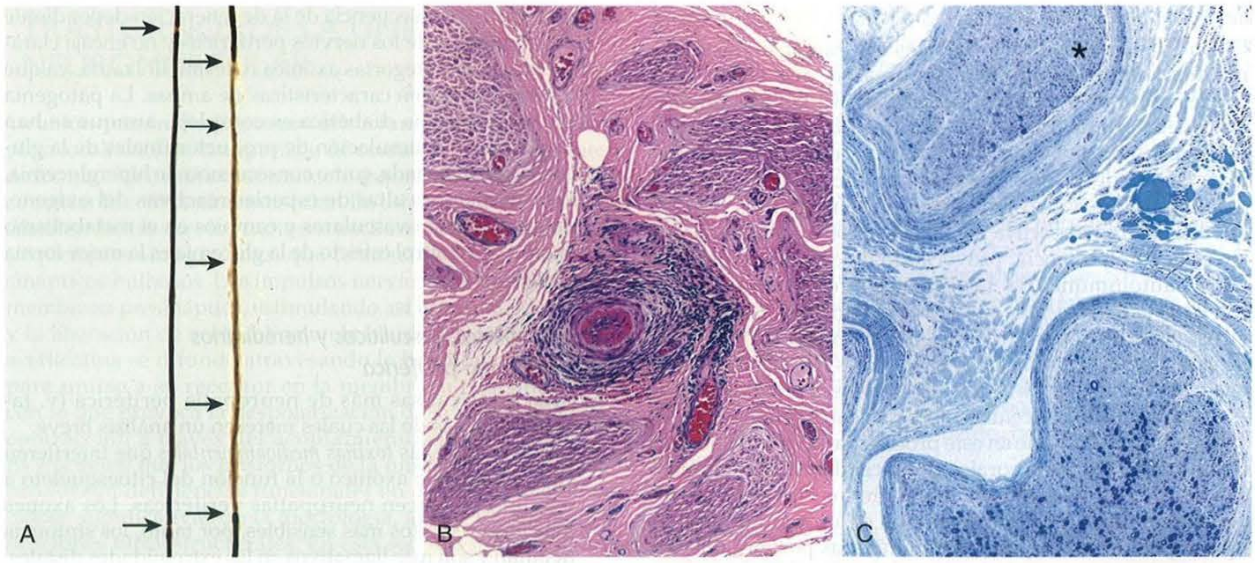


Figura 22.2 Cambios anatomopatológicos de las neuropatías periféricas. (A) Regeneración después de una desmielinización segmentaria. Los preparados de fibras aisladas permiten estudiar cada axón de los nervios periféricos. Axón normal *(izquierda)* con un internodo de mielina oscura largo y grueso flanqueado por nódulos de Ranvier (*flechas;* compárese con la figura 22.1A). Cabría esperar que todos los internodos de mielina de este axón tuvieran la misma longitud y anchura. Por el contrario, en el axón derecho se encuentra un segmento rodeado por una serie de internodos con mielina delgada de longitud irregular flanqueados en ambos extremos por internodos de mielina más gruesa normales (las *flechas* indican los nódulos de Ranvier; compárese con la figura 22.1C). (B y C) Neuropatía vasculítica. En (B), el tejido conjuntivo perineural contiene infiltrado inflamatorio alrededor de los vasos pequeños, con obliteración de uno de ellos. En (C), con una tinción especial que tiñe los axones mielinizados de azul oscuro, se observa que el fascículo nervioso de la parte superior del campo *(asterisco)* ha perdido casi todos los axones grandes mielinizados, a diferencia del otro fascículo que se muestra. Esta variación interfascicular en la densidad axónica se ve a menudo en las neuropatías que aparecen como consecuencia de una lesión vascular.

(v. fig. 22.1C). La naturaleza discontinua de las lesiones en internodos aleatorios se visualiza mejor cuando se estudian una serie de internodos en los axones individuales en las preparaciones de fibras separadas (fig. 22.2A).

Las neuropatías periféricas muestran diversos patrones periféricos.

- Normalmente, las *polineuropatías* afectan a los nervios periféricos de forma simétrica y dependiente de la longitud. La pérdida axónica suele ser más pronunciada en los segmentos distales de los nervios más largos. Habitualmente, los pacientes presentan pérdida de sensibilidad y parestesias, que empiezan en los dedos de los pies y se extienden proximalmente. Cuando los cambios sensitivos llegan a las rodillas, las manos se afectan también y esto genera un cuadro que se denomina distribución en «guantes y calcetines». Es frecuente encontrar este patrón en las lesiones tóxicas y metabólicas.
- *Mononeuritis múltiple,* en la cual las lesiones afectan de forma aleatoria a nervios individuales, lo que puede determinar, por ejemplo, una parálisis del nervio radial derecho con caída de la muñeca y, en otro momento distinto, una caída del pie izquierdo. La mononeuritis múltiple se debe a menudo a una vasculitis.
- Una *mononeuropatía* simple afecta solo a un nervio y con mayor frecuencia es secundaria a una lesión traumática, un atrapamiento (p. ej., síndrome del túnel del carpo) o ciertas infecciones como la enfermedad de Lyme.

Trastornos asociados a la lesión de los nervios periféricos

Muchas enfermedades diferentes pueden asociarse a una neuropatía periférica (tabla 22.1). A continuación, se describen ciertas entidades importantes que son prototipos de un tipo específico de polineuropatía o que son particularmente frecuentes.

Tabla 22.1 Neuropatías periféricas

Grupo etiológico	Trastornos y agentes causantes
Nutricionales y metabólicas	Diabetes mellitus Uremia Deficiencias de vitaminas: tiamina, vitamina B_6, vitamina B_{12}
Tóxicas	Fármacos: vimblastina, vincristina, paclitaxel, colchicina e isoniacida Tóxicos: alcohol, plomo, aluminio, arsénico, mercurio, acrilamida
Vasculopatías	Vasculitis Amiloidosis
Inflamatorias	Enfermedades autoinmunitarias Síndrome de Guillain-Barré Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)
Infecciones	Herpes zóster Lepra Infección por el VIH Enfermedad de Lyme
Hereditarias	Neuropatía de Charcot-Marie-Tooth de tipo I, de tipo II y ligada la cromosoma X Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión
Otras	Paraneoplásicas, algunas leucodistrofias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno desmielinizante agudo rápidamente progresivo, que afecta a los axones motores y que provoca una debilidad ascendente, que puede producir la muerte por insuficiencia de los músculos respiratorios a los pocos días de comenzar los síntomas. Es una de las enfermedades potencialmente mortales del sistema nervioso periférico más frecuentes. Parece que este síndrome se activa por una infección o vacunación, que altera la autotolerancia, provocando de este modo una respuesta autoinmunitaria. Los agentes infecciosos asociados son *Campylobacter jejuni*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, más recientemente, virus del Zika. La lesión es más extensa en las raíces nerviosas y en los segmentos nerviosos proximales, y se asocia a infiltrados de células mononucleares con macrófagos abundantes. Se cree que en este proceso participan respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. El tratamiento consiste en plasmaféresis (para eliminar los anticuerpos agresores), infusiones intravenosas de inmunoglobulinas (que suprimen las respuestas inmunitarias por mecanismos aún no aclarados) y cuidados generales, como el soporte respiratorio. Los pacientes que sobreviven a la fase aguda inicial de la enfermedad normalmente se recuperan con el tiempo.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La PDIC es la neuropatía periférica inflamatoria adquirida crónica más frecuente y se caracteriza por una polineuropatía sensitivomotora mixta simétrica, que persiste 2 meses o más. Son frecuentes las alteraciones motoras y sensitivas, con debilidad, dificultad para la deambulación, parestesias y sensación de dolor u hormigueo. Igual que el síndrome de Guillain-Barré, la PDIC es de mecanismo inmunitario. Sin embargo, a diferencia de dicho síndrome, la evolución de la PDIC es crónica con remisiones temporales o progresiva. Afecta sobre todo a pacientes con otros trastornos inmunitarios, como lupus eritematoso sistémico o infección por el VIH. Los nervios periféricos tienen segmentos de desmielinización y remielinización (v. fig. 22.2A). En los casos de larga evolución, la activación y la proliferación repetida de las células de Schwann en los episodios de regeneración provocan una disposición concéntrica de las mismas alrededor de los axones individuales, lo que origina unas estructuras con múltiples capas que se han comparado con las hojas de la cebolla. El tratamiento consiste en plasmaféresis y administración de fármacos inmunodepresores. Algunos pacientes se recuperan por completo, pero a menudo los brotes repetidos de la enfermedad sintomática provocan la pérdida permanente de la función nerviosa.

Neuropatía diabética periférica

La diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica y normalmente se desarrolla con enfermedad de larga evolución. Las neuropatías diabéticas incluyen varias formas que pueden aparecer por separado o juntas.

- La *neuropatía autónoma* se caracteriza por alteraciones de la función intestinal, vesical, cardíaca o sexual.
- La *radiculopatía lumbosacra* suele manifestarse con dolor asimétrico, que puede evolucionar a debilidad de los miembros inferiores y atrofia muscular.
- La *polineuropatía sensitivomotora distal simétrica* es la forma más frecuente de neuropatía diabética. La afectación de los axones sensitivos es más grave que la de los motores, lo que da lugar a una presentación clínica dominada por parestesias y adormecimiento. Esta forma de polineuropatía diabética es consecuencia de la degeneración dependiente de la longitud de los nervios periféricos y no encaja claramente en las categorías axónica o desmielinizante, ya que a menudo existen características de ambas. La patogenia de la neuropatía diabética es compleja, aunque se han implicado la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada, como consecuencia de hiperglucemia, concentraciones altas de especies reactivas del oxígeno, anomalías microvasculares y cambios en el metabolismo axónico. El control estricto de la glucemia es la mejor forma de tratamiento.

Formas tóxicas, vasculíticas y hereditarias de neuropatía periférica

Existen otras causas más de neuropatía periférica (v. tabla 22.1), algunas de las cuales merecen un análisis breve.

- Los *fármacos* y las *toxinas medioambientales* que interfieren en el transporte axónico o la función del citoesqueleto a menudo producen neuropatías periféricas. Los axones más largos son los más sensibles, por tanto, los síntomas debutan y son más llamativos en las extremidades distales.
- Los nervios periféricos resultan dañados por muchas formas diferentes de *vasculitis sistémicas* (fig. 22.2B) (v. capítulo 10), como la panarteritis nudosa, el síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis con polivasculitis. En general, se observan daños en los nervios periféricos en un tercio de todos los pacientes con vasculitis en el momento de su presentación. El cuadro clínico más frecuente consiste en una *mononeuritis múltiple* con neuropatía periférica asimétrica dolorosa mixta sensitiva y motora. La afectación parcheada también es evidente en el microscopio, ya que los nervios únicos pueden mostrar una variación interfascicular considerable en el grado de daño axónico (fig. 22.2C).
- Las *enfermedades hereditarias de los nervios periféricos* son un grupo de trastornos heterogéneos pero relativamente frecuentes cuya prevalencia es de 1-4 casos por cada 10.000 habitantes. Pueden ser desmielinizantes o axónicas. Muchos de estos trastornos se manifiestan en la edad adulta y siguen una evolución lentamente progresiva que puede parecerse a la de las polineuropatías adquiridas. Las causas más frecuentes son las mutaciones que afectan a los genes que codifican las proteínas de la mielina.

RESUMEN

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

- Las neuropatías periféricas pueden producir debilidad y/o deficiencias sensitivas con patrones que se describen como polineuropatía, mononeuritis múltiple o mononeuropatías.
- Es posible distinguir las neuropatías periféricas desmielinizantes y axónicas por sus características clínicas y anatomopatológicas. Algunos trastornos se asocian a un patrón de lesiones mixto.
- La diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica.
- El síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante idiopática crónica son enfermedades desmielinizantes de mecanismo inmunitario que siguen evoluciones agudas y crónicas, respectivamente.
- Los trastornos metabólicos, los fármacos, las toxinas, las enfermedades del tejido conjuntivo, las vasculitis y las infecciones pueden causar una neuropatía periférica.
- Varias mutaciones causan neuropatía periférica. En muchos casos se trata de enfermedades de inicio en la edad adulta que pueden parecer trastornos adquiridos.

booksmedicos.org

TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La unión neuromuscular es una estructura especializada compleja localizada en la superficie de contacto entre los axones de los nervios motores y el músculo esquelético y que permite controlar la contracción muscular. En esta zona, los extremos distales de los nervios motores periféricos se ramifican en pequeñas prolongaciones, que terminan en unos botones sinápticos bulbosos. Los impulsos nerviosos despolarizan la membrana presináptica, estimulando así la entrada de calcio y la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica. La acetilcolina se difunde atravesando la hendidura sináptica para unirse a su receptor en la membrana postsináptica, con lo que provoca la despolarización de la miofibrilla y la contracción a través del acoplamiento electromecánico. Es frecuente que los trastornos de la unión neuromuscular produzcan deficiencias funcionales en ausencia de alteraciones significativas de la morfología, aparte de las modificaciones ultraestructurales. En esta sección se consideran algunos de los trastornos más frecuentes, o más interesantes por su patogenia, que alteran la transmisión de señales a través de la unión neuromuscular.

Miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria con una debilidad muscular fluctuante que se produce por autoanticuerpos frente a la unión neuromuscular. La diana antigénica más frecuente es el receptor de acetilcolina postsináptico (AChR), aunque otros anticuerpos patógenos reconocen la cinasa específica del músculo (MuSK) y la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LRP4). Estos anticuerpos causan la pérdida de receptores y la lesión de las estructuras de las uniones. La incidencia aproximada de la enfermedad es de 2 casos por cada 100.000 personas. Los casos mediados por anti-AChR presentan una distribución de edad bimodal con algunos rasgos clínicos característicos. La aparición precoz antes de los 50 años es más frecuente en mujeres y con frecuencia se asocia a un aumento de tamaño del timo por la presencia de linfocitos B y centros germinales (hiperplasia folicular del timo). Los casos de aparición más tardía tienen una distribución parecida en los dos sexos y se asocian a timoma (v. capítulo 12), una neoplasia derivada del epitelio tímico. Estas dos lesiones tímicas parecen alterar la tolerancia a los autoantígenos, lo que permite la aparición de linfocitos B y T autorreactivos.

Desde un punto de vista clínico, la miastenia grave suele cursar con *ptosis* (párpados caídos) o *diplopía* (visión doble) por debilidad de los músculos extraoculares. Este patrón de debilidad es totalmente distinto del que aparece en la mayor parte de las miopatías primarias, que suelen respetar relativamente los músculos faciales y extraoculares. La gravedad de la debilidad suele fluctuar con rapidez, en ocasiones en pocos minutos. Es típico que la activación repetitiva del músculo agrave la debilidad, mientras que los inhibidores de la colinesterasa mejoran mucho la fuerza del mismo, datos que se usan con fines diagnósticos. Los tratamientos eficaces incluyen inhibidores de colinesterasa, inmunodepresión, plasmaféresis y (en los pacientes con lesiones tímicas) timectomía. Estas intervenciones han mejorado la supervivencia a los 5 años hasta superar el 95%.

Síndrome de Lambert-Eaton

El síndrome de Lambert-Eaton se debe a autoanticuerpos que inhiben la función de los canales de calcio presinápticos, reduciendo de este modo la liberación de acetilcolina a la hendidura sináptica. Los pacientes afectados muestran una notable mejoría de la debilidad con la estimulación repetitiva, a diferencia de los que presentan una miastenia grave. La estimulación repetitiva les permite alcanzar una cantidad suficiente de calcio intracelular para facilitar la liberación de acetilcolina. *El síndrome de Lambert-Eaton suele ser un síndrome paraneoplásico,* sobre todo en pacientes con un carcinoma de células pequeñas de pulmón. Los inhibidores de la colinesterasa no son eficaces y el tratamiento trata de reducir el título de anticuerpos causantes, mediante plasmaféresis o inmunodepresión. El pronóstico es peor que el de la miastenia grave por la frecuente coexistencia de un tumor maligno de base.

Otros trastornos de la unión neuromuscular

Hay otros trastornos de la unión neuromuscular que merecen una breve mención.

- Los *síndromes miasténicos congénitos* comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades que son consecuencia de mutaciones que alteran la función de varias proteínas de la unión neuromuscular. En función de la proteína alterada, los defectos pueden afectar a la liberación de acetilcolina (presinápticos), al transporte de acetilcolina a través de la hendidura sináptica (sinápticos) o a la respuesta del músculo esquelético (postsinápticos). Por tanto, pueden debutar con síntomas que recuerdan a la miastenia grave o el síndrome de Lambert-Eaton. Algunas formas responden al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.
- Las *infecciones con bacterias productoras de exotoxinas* se pueden asociar a defectos de la transmisión neural y de la contracción muscular. *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum* (v. capítulo 9) liberan neurotoxinas muy potentes que interfieren en la transmisión neuromuscular. La toxina tetánica (conocida como tetanoespasmina) bloquea la acción de las neuronas inhibidoras, con lo que provoca el aumento de la liberación de acetilcolina, así como contracción y espasmos musculares mantenidos (tetania). Por el contrario, la toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina, produciendo así una parálisis flácida. La toxina purificada (bótox) es muy estable después de la administración en inyección, un atributo que ha motivado su uso generalizado como antídoto para las arrugas y otras afecciones asociadas a la actividad muscular no deseada (p. ej., blefaroespasmo y estrabismo).

RESUMEN

TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

- Los trastornos de la unión neuromuscular se manifiestan con debilidad que, a menudo, afecta a los músculos faciales y extraoculares, con una intensidad que puede fluctuar rápidamente.
- La miastenia grave y el síndrome de Lambert-Eaton, que son los más frecuentes, tienen un mecanismo inmunitario y se deben a anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina postsinápticos y los canales de calcio presinápticos, respectivamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- La miastenia grave a menudo se asocia a hiperplasia tímica o a un timoma. En la mayoría de los casos, el síndrome de Lambert-Eaton es un trastorno paraneoplásico y su asociación más importante es con el cáncer de pulmón microcítico.
- Los defectos genéticos de las proteínas de la unión neuromuscular y las toxinas bacterianas también pueden causar alteraciones sintomáticas de la transmisión neuromuscular.

TRASTORNOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Patrones de lesión y atrofia del músculo esquelético

El principal componente del sistema motor es la *unidad motora*, constituida por una motoneurona inferior y su axón asociado, las uniones neuromusculares que le corresponden y las fibras musculares esqueléticas que inerva. En el músculo esquelético, existen tipos distintos de fibras, que se clasifican, en general, dentro de dos grupos: tipo I de contracción lenta y tipo II de contracción rápida (tabla 22.2). El tipo de fibra depende de la inervación. Todas las miofibrillas de una unidad motora comparten el tipo de fibra. Normalmente, las fibras de distintos tipos se distribuyen con un patrón en damero (v. fig. 22.1A). Una serie de proteínas y complejos proteicos son esenciales para la función y la estructura propias de los músculos esqueléticos. Entre ellas se incluyen las proteínas que conforman el sarcómero y el complejo distrofina-glucoproteína (fig. 22.3) y también las enzimas que permiten al músculo satisfacer exigencias metabólicas inhabituales.

Las enfermedades musculares primarias, o miopatías, deben distinguirse de los cambios neuropáticos secundarios causados por trastornos que alteran la inervación muscular. Ambos se asocian a alteraciones de la función y de la morfología del músculo, pero cada uno presenta sus propias características inconfundibles (fig. 22.4). Las afecciones miopáticas a menudo se asocian a necrosis segmentaria y regeneración de las fibras musculares individuales (v. fig. 22.4B). Algunas miopatías están también asociadas a otras características morfológicas, como infiltrados inflamatorios o inclusiones intracelulares. La sustitución del músculo por fibrosis del endomisio y grasa indica cronicidad de la enfermedad, que puede asociarse a procesos tanto neuropáticos como miopáticos.

Los procesos neuropáticos y miopáticos producen *atrofia de fibras musculares*. Sin embargo, algunos trastornos se asocian a los siguientes patrones específicos de atrofia:

- *Cambios neuropáticos*. La pérdida de inervación produce atrofia de las miofibrillas. Las dos características morfológicas fundamentales de los cambios neurógenos, la *atrofia agrupada* y el *agrupamiento por tipo de fibras* (v. fig. 22.4C), son consecuencia de múltiples ciclos de desnervación y reinervación. La pérdida de un axón o motoneurona baja se traduce en la atrofia de las miofibrillas que forman parte de la correspondiente unidad motora (v. fig. 22.4C2). Las miofibrillas atróficas pueden reinervarse por ramas axónicas de las unidades motoras adyacentes, lo que aumenta el tamaño de estas y vuelve a dotar de impulsos tróficos a las miofibrillas atróficas (v. fig. 22.4C3). Los múltiples ciclos de desnervación y reinervación hacen que haya un número variable de unidades motoras con un tamaño cada vez mayor. En este contexto, la pérdida

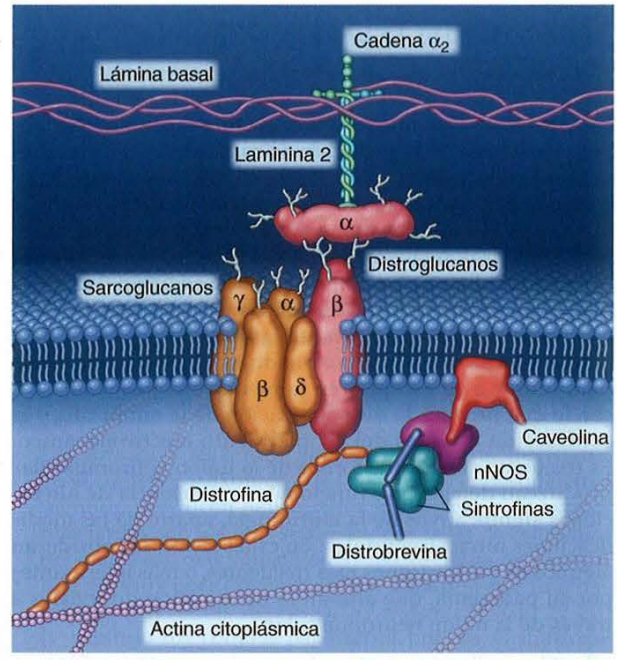


Figura 22.3 Complejo distrofina-glucoproteína (DGC). Este complejo de glucoproteínas sirve para acoplar la membrana celular (el sarcolema) a las proteínas de la matriz extracelular, como la laminina 2, y al citoesqueleto intracelular. Un conjunto clave de conexiones se establece utilizando distrofina, una proteína estructural que ancla el citoesqueleto de las miofibrillas a los distroglucanos y a los sarcoglucanos transmembrana, y que también une los complejos de señalización que contienen distrobrevina, sintrofina, sintetasa del óxido nítrico neuronal (nNOS) y caveolina. Las mutaciones de distrofina se asocian a las distrofias musculares de Duchenne y Becker ligadas al cromosoma X; las de caveolina y de las proteínas del sarcoglucano, a distrofias musculares de cinturas autosómicas, y las de laminina α_2 (merosina), a una forma de distrofia muscular congénita.

Tabla 22.2 Tipos de fibras musculares

	Tipo I	Tipo II
Acción	Fuerza mantenida	Movimiento rápido
Tipo de actividad	Ejercicio aeróbico	Ejercicio anaeróbico
Potencia generada	Baja	Alta
Resistencia a la fatiga	Alta	Baja
Contenido de lípidos	Alto	Bajo
Contenido en glucógeno	Bajo	Alto
Metabolismo energético	Baja capacidad glucolítica, alta capacidad oxidativa	Alta capacidad glucolítica, baja capacidad oxidativa
Densidad mitocondrial	Alta	Baja
Expresión del gen de la cadena pesada de miosina	*MYH7*	*MYH2, MYH4, MYH1*
Color	Rojo (alto contenido de mioglobina)	Rojo pálido/pardo (bajo contenido de mioglobina)

booksmedicos.org

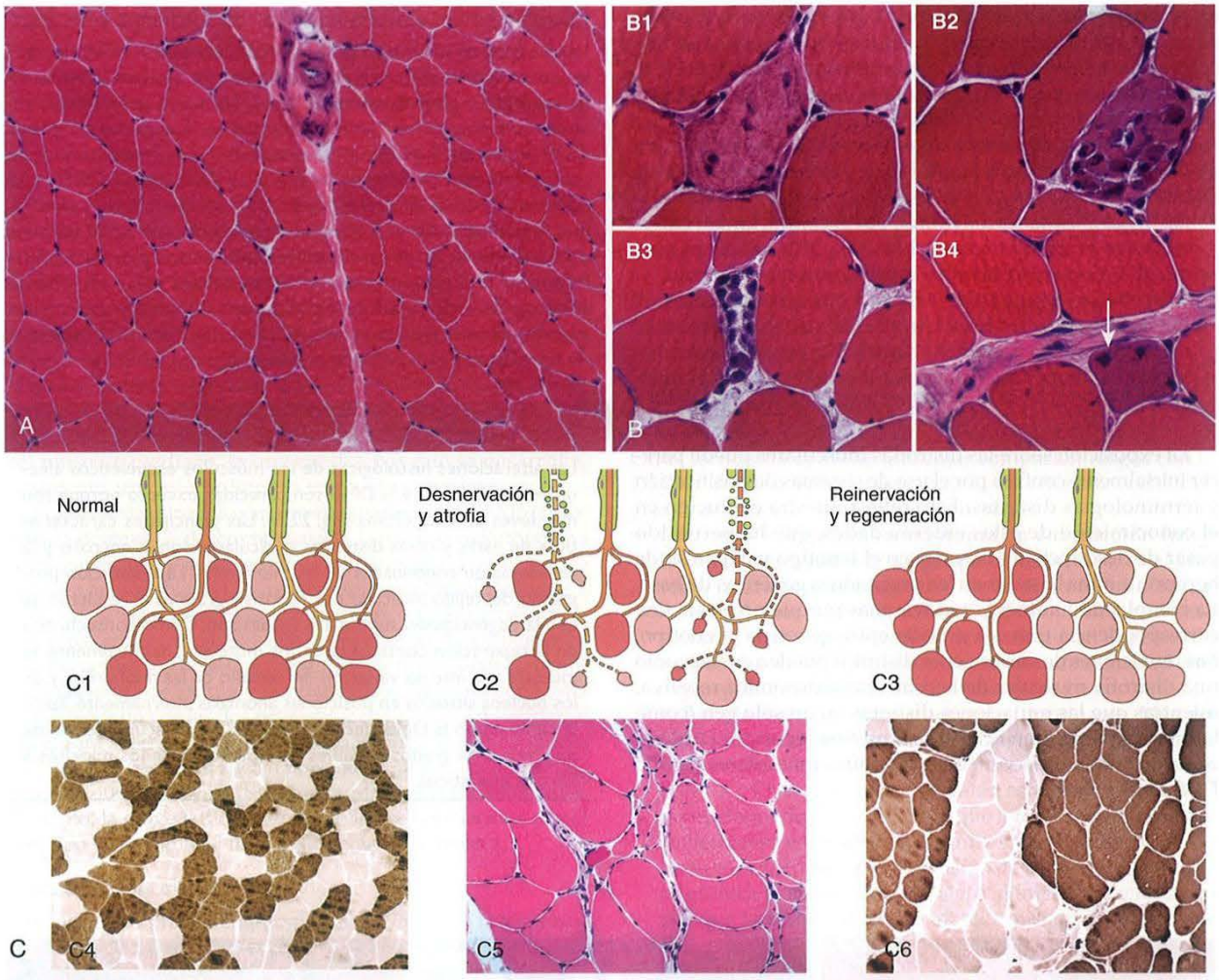


Figura 22.4 Patrones de lesión del músculo esquelético. (A) El músculo esquelético normal presenta miofibrillas poligonales relativamente uniformes con núcleos situados en la periferia, que se encuentran muy apretadas y forman fascículos separados por tejido conjuntivo escaso. Se observa un tabique interfascicular del perimisio que contiene un vaso sanguíneo *(parte superior, centro)*. (B) Las miopatías se asocian a menudo a necrosis y regeneración segmentarias de las miofibrillas determinadas. Las células necróticas (B1-B3) están infiltradas por un número variable de células inflamatorias. Las miofibrillas de regeneración (B4, *flecha*) se caracterizan por basofilia citoplásmica y nucléolos de tamaño aumentado (no visibles con este aumento). (C) Cambios neurógenos. (C1) Esta representación en diagrama de cuatro unidades motoras normales muestra una mezcla en damero de fibras claras y oscuras de tipo contrario. (C2) Las lesiones de los axones responsables de la inervación causan la pérdida de aferencias tróficas y la atrofia de las miofibrillas. (C3) Puede producirse una reinervación de las miofibrillas con cambio del tipo de fibra y secreción de las fibras del mismo tipo. Como se muestra en esta imagen, la reinervación se suele asociar a un aumento del tamaño de la unidad motora, en la que un axón determinado inerva más miofibrillas. (C4) El músculo normal tiene una distribución de fibras de tipo I *(claras)* y II *(oscuras)* en damero en esta reacción de ATPasa (pH: 9,4), que se corresponde con los hallazgos de (A). (C5) Agrupación de fibras atróficas «anguladas» planas *(atrofia agrupada)*, que es un rasgo característico de la alteración de la inervación. (C6) Al persistir la desnervación y la reinervación, aparecen cúmulos de fibras grandes que son todas del mismo tipo *(agrupamiento por tipo de fibras)*.

de inervación causará la aparición de grandes cúmulos de miofibrillas atróficas, *atrofia agrupada* (v. fig. 22.4C5). Dado que el tipo de miofibrillas depende de la unidad motora responsable de la inervación, las fibras reinervadas pueden cambiar de tipo I a II o al contrario. La aparición de unidades motoras cada vez más grandes determina una alteración del patrón normal en damero de la distribución de las fibras, provocando la aparición de cúmulos grandes del mismo tipo de fibra, *agrupamiento por tipo de fibra* (v. fig. 22.4C6).

- La *falta de uso prolongada de los músculos* por cualquier causa (p. ej., reposo en cama prolongado por enfermedad o por un yeso en un hueso fracturado) puede causar atrofia muscular focal o generalizada, que tiende a afectar a las fibras de tipo II más que a las de tipo I.
- La *exposición a glucocorticoides*, tanto exógena como endógena (p. ej., en el síndrome de Cushing), también puede causar atrofia muscular. En este contexto, los músculos proximales y las miofibrillas de tipo II están afectados preferentemente.

Trastornos hereditarios del músculo esquelético

Las mutaciones hereditarias son responsables de un grupo de trastornos caracterizados por defectos en el músculo esquelético. En algunos de ellos, el músculo esquelético

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es el principal órgano afectado, mientras que en otros se afectan múltiples órganos. Entre ellos, destaca la frecuente afectación del corazón, que a menudo limita la vida. Dentro de este grupo de trastornos musculares hereditarios, se encuentran:

- *Distrofias musculares* asociadas a una alteración progresiva de los músculos en pacientes con una función normal al nacer.
- *Distrofias musculares congénitas*, por el contrario, son enfermedades progresivas de inicio precoz. Algunas se asocian a malformaciones del sistema nervioso central.
- *Miopatías congénitas*, que debutan típicamente en la lactancia con defectos musculares que suelen permanecer estáticos e incluso mejoran con el tiempo. A menudo, se asocian a alteraciones estructurales definidas en el músculo.

La exposición sobre las distrofias musculares puede parecer inicialmente confusa por el uso de sistemas de clasificación y terminologías distintas. Esto refleja nuestra evolución en el conocimiento de estas enfermedades, que ha permitido pasar de descripciones basadas en el fenotipo y el patrón de herencia a otras basadas en las mutaciones genéticas de base. La complejidad aumenta todavía más porque no existe una correspondencia unívoca sencilla entre genotipo y fenotipo. Las mutaciones de varios genes distintos pueden cursar como una distrofia muscular de las cinturas autosómica recesiva, mientras que las mutaciones distintas en un solo gen (como la distrofina) pueden ocasionar diversos fenotipos clínicos, como se puede observar en las distrofias musculares de tipo Duchenne y Becker.

Distrofinopatías: distrofia muscular de Duchenne y Becker

Las distrofias musculares más frecuentes se asocian al cromosoma X y se deben a mutaciones que alteran la función de una gran proteína estructural, llamada *distrofina*. En consecuencia, todos estos trastornos se llaman en conjunto *distrofinopatías*. Las dos enfermedades más importantes de este grupo son la *distrofia muscular de Duchenne* (DMD) y la *distrofia muscular de Becker* (DMB). La incidencia de la DMD, que siempre resulta mortal, es de 1 caso por cada 3.500 varones nacidos vivos. Se pone de manifiesto en los primeros años infantiles y la mayor parte de los pacientes están en silla de ruedas antes de la adolescencia para fallecer por la enfermedad en los primeros años adultos. La distrofia muscular de tipo Becker es menos frecuente y grave.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones histológicas de los músculos esqueléticos afectados por la DMD y la DMB son parecidas, excepto porque son más leves en esta última (fig. 22.5). Las principales características de estas y otras distrofias musculares son la necrosis y la regeneración continuadas de las miofibrillas. La sustitución progresiva del tejido muscular por fibrosis y grasa es el resultado de que la degeneración supere a la reparación. Como consecuencia de la reparación continuada de los músculos, habitualmente se muestra una intensa variación del tamaño de las miofibrillas y de los núcleos situados en posiciones anómalas internamente. Tanto la DMD como la DMB afectan también a los músculos cardíacos, que muestran grados variables de hipertrofia de los miocitos y fibrosis intersticial.

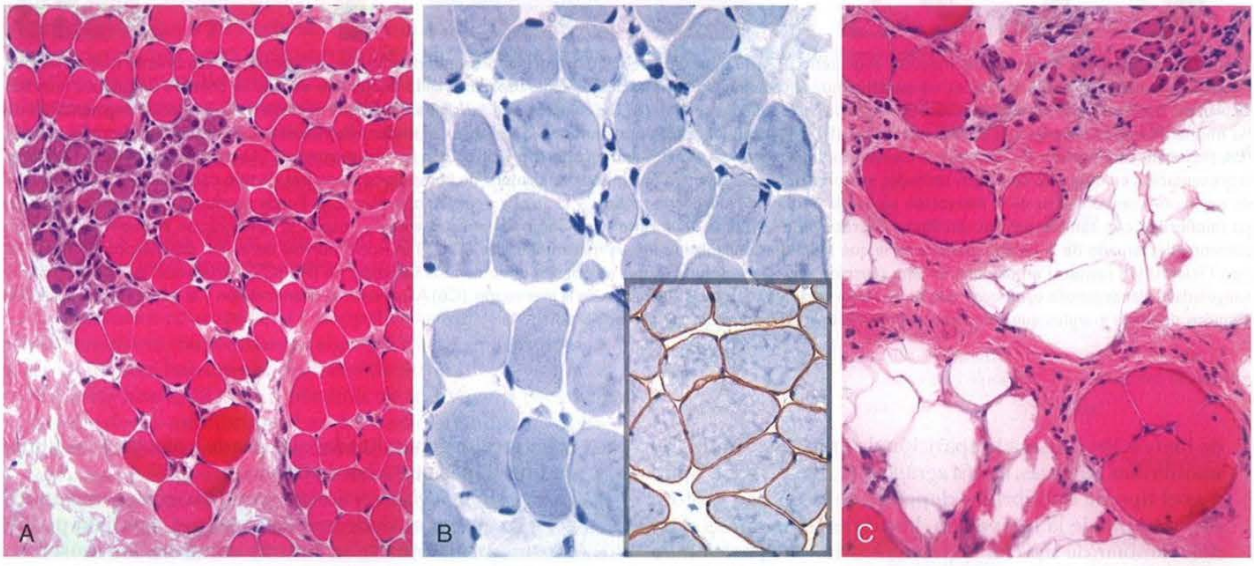


Figura 22.5 Distrofia muscular de Duchenne. Examen histológico de muestras de biopsia muscular de dos hermanos. (A y B) Muestras de un niño de 3 años de edad. (C) Muestra de su hermano, de 9 años de edad. Como se aprecia en (A), a una edad más temprana se mantiene la estructura fascicular del músculo, pero las miofibrillas son de tamaños variables. Además, se observan un cúmulo de miofibrillas basófilas de regeneración *(lado izquierdo)* y una ligera fibrosis del endomisio, que se aprecia por la presencia de tejido conjuntivo focal teñido de rosa entre las miofibrillas. En (B), la tinción inmunohistoquímica muestra la total ausencia de distrofina asociada a la membrana, que se ve como una tinción marrón en el músculo normal *(recuadro)*. En (C), la biopsia del hermano mayor muestra la progresión de la enfermedad, que está marcada por una amplia variación del tamaño de las miofibrillas, sustitución grasa y fibrosis del endomisio.

booksmedicos.org

Patogenia

Tanto la DMD como la DMB se deben a mutaciones que interrumpen la función del gen de la *distrofina* localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21). La distrofina es una proteína muy grande (con un peso molecular de 427 kDa) que se encuentra en los músculos esquelético y cardíaco, en el cerebro y en los nervios periféricos. Forma parte del complejo distrofina-glucoproteína (v. fig. 22.3). Este complejo estabiliza la célula muscular durante la contracción y puede participar en la señalización celular a través de las interacciones con otras proteínas. Los defectos del complejo distrofina-glucoproteína parecen volver vulnerables a las células musculares a los desgarros temporales de la membrana durante la contracción que provocan la entrada de calcio y también pueden alterar la señalización intracelular. El resultado es la degeneración de las miofibrillas que, con el tiempo, supera a la capacidad de reparación. Asimismo, el complejo distrofina-glucoproteína es importante para la función del músculo cardíaco, lo que explica por qué se desarrolla, finalmente, una miocardiopatía en muchos pacientes.

El gen de la distrofina ocupa aproximadamente 2,4 Mb (aproximadamente el 1% del cromosoma X), lo que lo convierte en uno de los genes más grandes en el ser humano. Su enorme tamaño aumenta la probabilidad de mutaciones esporádicas, dado que a igualdad de todas las demás características, estas tienen más riesgo de afectar por casualidad a los genes grandes. Las mutaciones más frecuentes son deleciones, seguidas de mutaciones con cambio de la pauta de lectura y puntuales. Los pacientes con DMD suelen tener una de las dos primeras y en la biopsia muscular se demuestra la ausencia completa de distrofina. Por el contrario, los pacientes con DMB suelen presentar mutaciones puntuales, de forma que conservan distrofina residual, aunque defectuosa. Por tanto, la gravedad de la enfermedad se correlaciona con el genotipo y la magnitud de la deficiencia de distrofina.

Características clínicas

A menudo, los primeros síntomas de la DMD son la torpeza y la incapacidad de mantener el nivel de los compañeros debido a la debilidad muscular. Esta suele comenzar en la cintura pélvica y después afecta a la cintura escapular. El aumento de tamaño de las pantorrillas, lo que se conoce como seudohipertrofia, es un hallazgo físico temprano. El aumento de la masa muscular deriva, inicialmente, de la hipertrofia de las miofibrillas, pero una parte cada vez mayor del músculo es reemplazada por tejido adiposo y fibrosis del endomisio a medida que las miofibrillas van degenerando progresivamente. El daño y la fibrosis del músculo cardíaco pueden provocar insuficiencia cardíaca y arritmias, que pueden ser mortales. Aunque no se han descrito anomalías estructurales en el sistema nervioso central, también se puede producir deterioro cognitivo, que puede ser suficientemente intenso como para ser clasificado como retraso mental. Debido a la degeneración muscular continuada, en el momento del nacimiento se detectan concentraciones altas de creatina cinasa sérica, que persisten durante los primeros 10 años de vida, pero después van disminuyendo a medida que se pierde la masa muscular con la progresión de la enfermedad. La muerte se produce por insuficiencia respiratoria, neumonía y descompensación cardíaca.

La DMB se manifiesta con síntomas más tarde que la DMD, en la infancia o adolescencia, y evoluciona más lentamente y con un ritmo más variable. Muchos pacientes viven hasta bien entrada la edad adulta e incluso su vida tiene una duración casi normal. La afectación cardíaca puede ser la característica clínica dominante y puede dar lugar a la muerte, incluso en ausencia de debilidad significativa del músculo esquelético.

El tratamiento de los pacientes con distrofinopatías es complicado, aunque actualmente es solo de soporte. El tratamiento definitivo sería recuperar las concentraciones de distrofina en las células musculares esqueléticas y cardíacas. Se están realizando ensayos clínicos para probar el tratamiento genético en estos pacientes. Una opción es expresar ARN antisentido que modifica la separación del ARN y, de este modo, se pueden «esquivar» los exones que contienen las mutaciones perniciosas, de forma que se puede producir una distrofina truncada, pero parcialmente funcional. Una segunda estrategia se basa en administrar fármacos que fomentan una «lectura» por los ribosomas de los codones de terminación, una estrategia orientada a engañar al sistema de forma que permita la producción de algo de distrofina funcional.

Otras distrofias musculares ligadas al cromosoma X y autosómicas

Otras formas de distrofia muscular comparten rasgos con la DMD y la DMB, pero muestran otras características clínicas, genéticas y anatomopatológicas diferentes.

- ***Distrofia miotónica.*** **La miotonía, la contracción involuntaria mantenida de un grupo de músculos, es el síntoma neuromuscular cardinal de la distrofia miotónica.** A menudo, los pacientes refieren rigidez y dificultad para soltar la mano, por ejemplo después de un apretón de manos. La distrofia miotónica es una enfermedad por expansión de repeticiones de nucleótidos (v. capítulo 7) y se hereda como un rasgo autosómico dominante. Más del 95% de los pacientes afectados tienen mutaciones en el gen que codifica la proteína cinasa de la distrofia miotónica (DMPK). En las personas normales, este gen contiene 5-37 repeticiones de CTG, mientras que los pacientes afectados suelen tener entre 45 y varios miles. Igual que sucede en otras enfermedades por expansión de tripletes, la distrofia miotónica presenta *anticipación*, fenómeno caracterizado por que la enfermedad es cada vez más grave al avanzar en las generaciones porque cada vez se expanden más los tripletes. El triplete CTG se localiza en la región 3′ no traducida del ARNm de la DMPK. Los estudios experimentales sugieren que el fenotipo del músculo esquelético aparece como consecuencia de una ganancia de función «tóxica» ocasionada por la expansión de tripletes. El ARNm de la DMPK mutante con las consiguientes expansiones de CUG secuestra las proteínas parecidas al músculo implicadas en la separación del ARN y este agotamiento funcional de las proteínas determina una alteración en el patrón de expresión normal del gen y modifica la función de los tejidos afectados, como el músculo esquelético y cardíaco. La distrofia miotónica suele debutar en la infancia tardía con trastornos de la marcha por debilidad de los dorsiflexores del pie y la debilidad progresa luego para afectar a los músculos intrínsecos de la mano y los extensores de la muñeca, con atrofia de la musculatura facial y ptosis. La afectación de otros órganos puede ocasionar arritmias cardíacas mortales, cataratas, calvicie frontal precoz, endocrinopatías y atrofia testicular.
- ***Distrofias musculares de cinturas.*** **Estas distrofias musculares afectan preferentemente a la musculatura proximal del tronco y a los miembros.** Sus bases genéticas son heterogéneas y la creciente lista de los tipos existentes incluye al menos 7 subtipos dominantes y 15 subtipos autosómicos recesivos. Algunas de las mutaciones responsables afectan a otros componentes del complejo distrofina-glucoproteína, aparte de a la distrofina, mientras que otras afectan a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

proteínas implicadas en el transporte de vesículas y en la reparación de la membrana celular después de la lesión (caveolina 3 y diferlina), a las proteínas del citoesqueleto o a la modificación postraducción de distroglucano, un componente del complejo distrofina-glucoproteína.

- **La *distrofia muscular* de *Emery-Dreifuss* (DME) es un trastorno genéticamente heterogéneo causado por mutaciones que afectan a las proteínas estructurales que se encuentran en el núcleo.** Una forma ligada al cromosoma X es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína emerina, mientras que la forma autosómica dominante se debe a mutaciones en el gen que codifica la lamina A/C. Se ha propuesto que los defectos de esas proteínas afectan a la integridad estructural del núcleo de las células que están sujetas a estrés mecánico repetitivo (p. ej., músculos cardíaco y esquelético). Esas proteínas también pueden regular la estructura de la cromatina y de este modo afectan a los patrones de expresión génica. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad y atrofia progresivas de los músculos, contracturas de codos y tobillos, y enfermedad cardíaca. La afectación cardíaca es grave, y se asocia a miocardiopatía y arritmias, que provocan la muerte súbita hasta en el 40% de los pacientes.
- **La *distrofia facioescapulohumeral* es una variante autosómica dominante de distrofia muscular causada por complejos cambios genéticos, que permiten la expresión del factor de transcripción DUX4, que normalmente se encuentra reprimido en los tejidos maduros.** Se cree que esta enfermedad aparece por sobreexpresión de los genes diana *DUX4,* muchos de los cuales están involucrados en la función normal del músculo esquelético. La mayoría de los pacientes manifiestan los síntomas hacia los 20 años de edad, normalmente por debilidad de los músculos faciales y los hombros. Los afectados también muestran debilidad de la parte inferior del tronco y de los flexores dorsales del pie. En la mayor parte de los casos la esperanza de vida es normal.

Canalopatías, miopatías metabólicas y miopatías mitocondriales

Otros trastornos hereditarios importantes del músculo esquelético son consecuencia de defectos de los canales iónicos (canalopatías), del metabolismo y de la función mitocondrial.

- **Las *miopatías de los canales iónicos* son un grupo de trastornos familiares causados por defectos hereditarios en los canales iónicos y que se caracterizan por miotonía, episodios recidivantes de parálisis hipotónica con alteraciones de las concentraciones de potasio sérico o ambos.** La *parálisis periódica hiperpotasémica* se debe a mutaciones en el gen que codifica el canal de sodio del músculo esquelético SCN4A, que regula la entrada de sodio durante la contracción. La *hipertermia maligna* es un síndrome infrecuente caracterizado por taquicardia, taquipnea, espasmos musculares e hiperpirexia. Se activa cuando los pacientes portadores de mutaciones en el receptor de rianodina RYR1, un canal de salida de calcio, reciben anestésicos halogenados o suxametonio durante una cirugía. Cuando se exponen al anestésico, el receptor mutado permite una mayor salida de calcio del retículo sarcoplásmico, con tetania y aumento de la producción de calor. Existen algunas evidencias de que los portadores de mutaciones en RYR1 tienen una sensibilidad especialmente alta a la hipertermia de esfuerzo (golpe de calor).
- **Las *miopatías por errores congénitos del metabolismo* incluyen los trastornos en la síntesis y degradación del glucógeno** (v. capítulo 7) **y el manejo de los lípidos.** Dentro de estas últimas, se encuentran los trastornos del sistema de transporte de la carnitina y las deficiencias del sistema de enzimas deshidrogenasas mitocondriales, porque ambos pueden causar que se acumulen lípidos en los miocitos (miopatías por lípidos). Estos trastornos por depósito pueden manifestarse como una enfermedad sistémica o con un fenotipo muscular específico. Algunos cursan con lesión y debilidad muscular, mientras que otros presentan episodios repetidos de lesión muscular inducida por el ejercicio o el ayuno y que en sus formas graves pueden determinar necrosis de miocitos (rabdomiólisis), mioglobinuria e insuficiencia renal aguda.
- **Las *miopatías mitocondriales* se producen por mutaciones de los genomas mitocondrial o nuclear porque ambos codifican proteínas y ARN esenciales para la función mitocondrial.** Las variantes causadas por mutaciones mitocondriales muestran herencia materna (v. capítulo 7). Las miopatías mitocondriales normalmente se manifiestan al inicio de la edad adulta con debilidad muscular proximal y, en ocasiones, con afectación grave de la musculatura ocular (oftalmoplejía externa). También pueden verse signos y síntomas neurológicos, acidosis láctica, endocrinopatía, neuropatía periférica y miocardiopatía. Algunas enfermedades mitocondriales se asocian a una morfología muscular normal, mientras que otras muestran agregados de mitocondrias anómalas. Estos últimos confieren un aspecto rojo con manchas con tinciones especiales –de ahí su denominación de *fibras rojas rasgadas*–. En el estudio ultraestructural, corresponden a agregados anómalos de mitocondrias con forma y tamaño también anómalos, algunos de los cuales contienen inclusiones cristalinas.

Trastornos adquiridos del músculo esquelético

Un grupo variado de trastornos adquiridos se pueden manifestar con debilidad muscular, calambres o dolor musculares. Entre ellos se encuentran las miopatías inflamatorias, las lesiones musculares tóxicas, la rabdomiólisis postinfecciosa y el infarto muscular asociado a diabetes. En la mayoría de los casos, se trata de enfermedades de inicio agudo o subagudo que afectan a adultos.

Miopatías inflamatorias

La polimiositis, la dermatomiositis y la miositis por cuerpos de inclusión son la tríada clásica de miopatías inflamatorias. Esta tríada es una imagen simplificada de unas complejas enfermedades de fenotipo variable, que no siempre están tan claras como se comentan aquí. Sin embargo, esta aproximación sigue ayudando a comprender sus aspectos fundamentales.

- La *polimiositis* es un trastorno autoinmunitario asociado al aumento de la expresión de moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en las miofibrillas en el que predominan los infiltrados inflamatorios en el endomisio con linfocitos T CD8+ citotóxicos. El ataque autoinmunitario provoca la necrosis de las miofibrillas y su posterior regeneración (fig. 22.6A). Los pacientes con polimiositis son tratados satisfactoriamente con corticoesteroides u otros fármacos inmunodepresores.
- La *dermatomiositis* es la miopatía inflamatoria más frecuente en la infancia, en la que aparece como una entidad aislada; en los adultos a menudo se manifiesta como un trastorno paraneoplásico. En ambos contextos, se cree que tiene una base autoinmunitaria. La enfermedad se asocia típicamente a manifestaciones cutáneas, como su propio nombre indica, y puede tener también algunas manifestaciones sistémicas, como neumopatía intersticial. El estudio microscópico y ultraestructural revela presencia de infiltrados perivasculares de células mononucleares con células plasmáticas,

booksmedicos.org

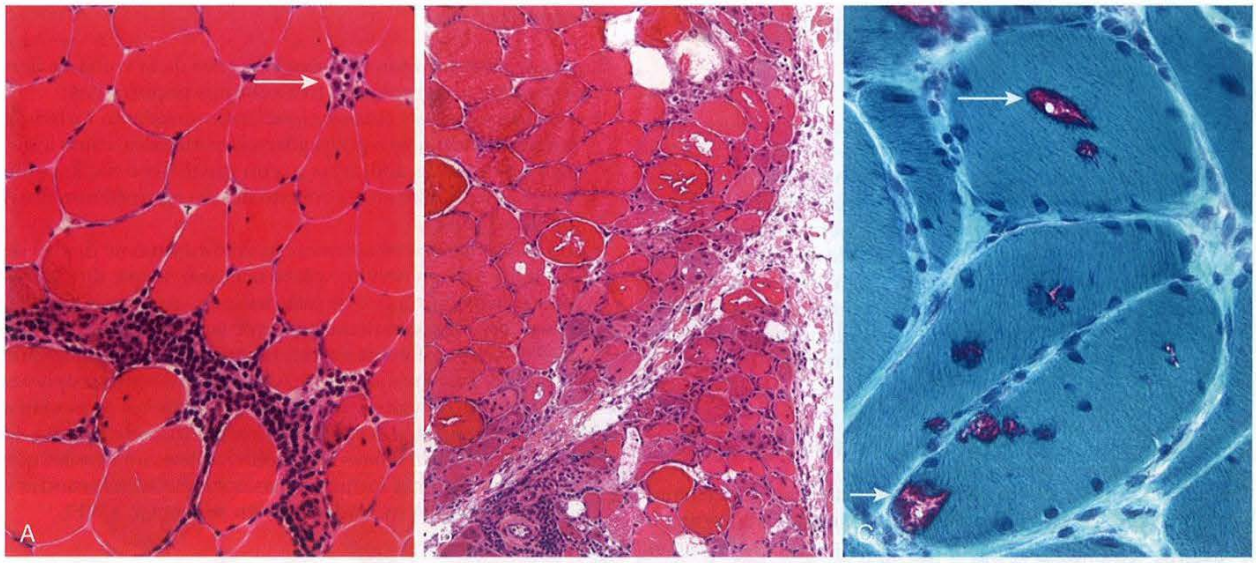


Figura 22.6 Miopatías inflamatorias. (A) La polimiositis se caracteriza por infiltrados inflamatorios en el endomisio y necrosis de miofibrillas *(flecha)*. (B) A menudo la dermatomiositis muestra atrofia perifascicular y paraseptal prominente. (C) Miositis con cuerpos de inclusión, en la que se aprecian miofibrillas que contienen vacuolas con bordes *(flechas)*. Tinción tricrómica de Gomori modificada.

«pérdida» de capilares, presencia de las denominadas «inclusiones tubulorreticulares» en las células endoteliales y lesiones de las miofibrillas en una distribución paraseptal o perifascicular (fig. 22.6B). Igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, como el LES (v. capítulo 5), los productos de los genes inducidos por interferón de tipo 1 están regulados al alza de forma intensa en los músculos afectados. Algunos pacientes tienen autoanticuerpos que son relativamente específicos de las dermatomiositis, como los anticuerpos frente a Mi-2 (una helicasa nuclear) y p155 y p140, proteínas de funciones inciertas.

- La *miositis con cuerpos de inclusión* es la miopatía inflamatoria más frecuente en pacientes mayores de 60 años de edad. Se agrupa con otras formas de miositis, pero aún debe determinarse si la inflamación es una causa o un efecto de este trastorno. La característica morfológica de la miositis con cuerpos de inclusión es la presencia de vacuolas festoneadas (fig. 22.6C), que contienen agregados de las mismas proteínas que se acumulan en el cerebro de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas –tau hiperfosforilada, amiloide derivado de las proteínas precursoras del β-amiloide y TDP-43 (v. capítulo 23)–, lo que ha llevado a especular sobre su posible definición como un trastorno degenerativo propio de la edad. Hay otras características típicas evidentes en las miopatías inflamatorias crónicas, como los cambios miopáticos, los infiltrados de células mononucleares, la fibrosis del endomisio y la sustitución grasa. La enfermedad sigue una evolución progresiva crónica y, en general, no responde bien a los fármacos inmunodepresores, otra característica que indicaría que esta inflamación corresponde a un fenómeno secundario.

Miopatías tóxicas

Existen varias noxas que pueden causar una lesión muscular tóxica. Se clasifican en factores intrínsecos (p. ej., tiroxina) y extrínsecos (p. ej., intoxicación alcohólica aguda, varios fármacos).

- La *miopatía tirotóxica* puede adoptar la forma de debilidad muscular proximal aguda o crónica, y puede ser el primer signo de una tirotoxicosis. Los hallazgos histológicos consisten en necrosis y regeneración de las miofibrillas.
- La *miopatía por etanol* se produce después de un episodio de consumo compulsivo de alcohol. El grado de rabdomiólisis puede ser muy intenso y, en ocasiones, provoca insuficiencia renal aguda como consecuencia de la mioglobinuria. Los pacientes suelen referir dolor muscular agudo, que puede ser generalizado o limitado a un único grupo muscular. En el microscopio se aprecia tumefacción, necrosis y regeneración de los miocitos.
- La *miopatía por fármacos* puede deberse a varios fármacos. Por ejemplo, la miopatía es la complicación más frecuente del tratamiento con estatinas (p. ej., atorvastatina, simvastatina, pravastatina) y se describe en un 1,5% de los pacientes que reciben estos compuestos. Se describen dos variantes de miopatía por estatinas: 1) toxicidad del fármaco, y 2) autoanticuerpos frente a la HMG-CoA reductasa inducidos por las estatinas, que producen una miopatía de mecanismo inmunitario.

Tumores del músculo esquelético

Se comentan en el capítulo 21 con otros tumores de tejidos blandos.

RESUMEN

TRASTORNOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

- La función del músculo esquelético puede deteriorarse por una miopatía primaria (hereditaria o adquirida) o secundariamente como consecuencia de problemas con la inervación muscular.
- Las formas genéticas de miopatía se engloban en varios fenotipos clínicos bastante bien diferenciados, entre los que se encuentran las distrofias musculares, las miopatías congénitas y las distrofias musculares congénitas.
- Las distrofinopatías son trastornos ligados al cromosoma X causados por mutaciones en el gen de la distrofina y del complejo distrofina-glucoproteína. En función del tipo de mutación, la enfermedad puede ser grave, como la DMD, o leve (p. ej., distrofia de Becker).
- Las miopatías adquiridas tienen diversos orígenes, como la inflamación y las exposiciones tóxicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TUMORES DE LA VAINA DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Diversos tumores surgen de los nervios periféricos. Los mismos se pueden manifestar como masas de tejidos blandos, con dolor o pérdida de función en relación con el pinzamiento de nervios o de otras estructuras circundantes. En la mayoría de los tumores de nervios periféricos, las células neoplásicas muestran signos de diferenciación de células de Schwann. Normalmente se presentan en adultos y existen variantes tanto benignas como malignas. Una característica importante es su asociación frecuente a los síndromes de tumores familiares neurofibromatosis de tipos 1 (NF1) y 2 (NF2).

Schwannomas y neurofibromatosis de tipo 2

Los schwannomas son tumores benignos encapsulados que se pueden presentar en tejidos blandos, órganos internos o raíces de nervios espinales. El par craneal que se afecta con mayor frecuencia es la porción vestibular del octavo par. Los tumores que surgen en la raíz del nervio o en el nervio vestibular se pueden asociar a síntomas relacionados con la compresión de la raíz nerviosa, incluida la pérdida de la audición en el caso de los schwannomas vestibulares.

La mayoría de los schwannomas son esporádicos, pero aproximadamente el 10% se asocian a *neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) familiar*. Los pacientes con NF2 tienen riesgo de desarrollar schwannomas, meningiomas y ependimomas múltiples (estos últimos se describen en el capítulo 23). La presencia de schwannomas vestibulares bilaterales es una característica distintiva de la NF2; a pesar de su nombre, los pacientes con NF2 no desarrollan neurofibromas (v. más adelante). Los pacientes afectados son portadores de una mutación dominante con pérdida de función del gen de la merlina del cromosoma 22. La merlina es una proteína del citoesqueleto que funciona como supresor tumoral al facilitar la inhibición por contacto mediada por E-cadherina (v. capítulo 6). La pérdida de la función de la merlina determina que las células tumorales proliferen por pérdida de la inhibición por contacto. Es importante recordar que la expresión de la merlina se altera también en los schwannomas esporádicos, posiblemente por mutaciones somáticas.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los schwannomas aparecen como masas bien delimitadas que hacen protrusión sobre un nervio adyacente. En el estudio con el microscopio, estos tumores a menudo muestran una mezcla de áreas densas y laxas que se conocen como Antoni A y B, respectivamente (fig. 22.7A,B), formadas por la proliferación uniforme de células de Schwann neoplásicas. En las áreas densas de **Antoni A,** las células fusiformes lisas con núcleos en asa de cubo se organizan formando fascículos que se cruzan entre sí. Con frecuencia, estas células se alinean para producir empalizadas nucleares, provocando así unas bandas alternantes de áreas nucleadas y anucleadas que se conocen como cuerpos de Verocay. En su mayor parte, los axones quedan excluidos del tumor. En las áreas hipocelulares laxas de **Antoni B** las células fusiformes están alejadas por una llamativa matriz extracelular mixoide. A menudo se encuentran vasos hialinizados de paredes gruesas. En ocasiones también se producen hemorragias o cambios quísticos.

Neurofibromas

Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina de nervios periféricos. Se conocen tres subtipos importantes:

- Los *neurofibromas cutáneos localizados* surgen en forma de tumores nodulares o polipoideos superficiales, como lesiones esporádicas solitarias o, con igual frecuencia, como lesiones múltiples en el contexto de una neurofibromatosis de tipo 1 (NF1).
- Los *neurofibromas plexiformes* crecen difusamente dentro de los límites de un nervio o plexo nervioso, lo que dificulta la enucleación quirúrgica de estas lesiones, que, por lo general, puede dejar defectos neurológicos de larga duración. Los neurofibromas plexiformes son prácticamente patognomónicos de la NF1 (descrita más adelante). A diferencia de otras neoplasias benignas de las vainas nerviosas, estos tumores se asocian a un riesgo, pequeño pero real, de transformación maligna.
- Los *neurofibromas difusos* son proliferaciones infiltrantes que pueden adoptar la forma de masas subcutáneas grandes y desfigurantes. A menudo también se asocian a NF1.

MORFOLOGÍA

A diferencia de los schwannomas, los neurofibromas no están encapsulados. Pueden aparecer circunscritos, como en los **neurofibromas cutáneos localizados,** o pueden mostrar un patrón de crecimiento infiltrante difuso. Otra diferencia más con respecto a los schwannomas es que las células de Schwann neoplásicas de un neurofibroma están mezcladas con otros tipos de células, como mastocitos, células similares a fibroblastos y células de tipo perineural. A menudo, el estroma de fondo contiene haces laxos de colágeno ondulado, pero también puede contener colágeno mixoide o denso (fig. 22.7D). Los **neurofibromas plexiformes** contienen muchos fascículos de cada nervio afectado (fig. 22.7C). Los **neurofibromas difusos** muestran un patrón de crecimiento infiltrante extenso dentro de la dermis y del tejido subcutáneo.

Neurofibromatosis de tipo 1

La NF1 es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el supresor tumoral neurofibromina, codificado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q). La neurofibromina es un regulador negativo de la potente oncoproteína Ras (v. capítulo 6). La pérdida de la función de neurofibromina y la resultante hiperactividad de Ras parecen ser una característica primordial de los tumores asociados a la NF1. Como cabría esperar con un gen supresor tumoral, en los tumores que surgen en el contexto de una NF1, incluidos neurofibromas de los tres tipos principales, tumores malignos de la vaina de nervios periféricos, «gliomas ópticos» y otros tumores de la glía, ha mutado o se ha silenciado un único alelo normal de *NF1*. Además, los pacientes con NF1 presentan discapacidades de aprendizaje, convulsiones, anomalías óseas, anomalías vasculares con estenosis arteriales, nódulos pigmentados en el iris *(nódulos de Lisch)* y lesiones pigmentadas en la piel (peca axilar y manchas café con leche) en grados variables.

Tumores malignos de la vaina de nervios periféricos

Los tumores malignos de la vaina de nervios periféricos son neoplasias que se encuentran en adultos, que habitualmente muestran indicios de su origen en la célula de Schwann o, en ocasiones, un claro origen en un nervio periférico. Pueden sur-

booksmedicos.org

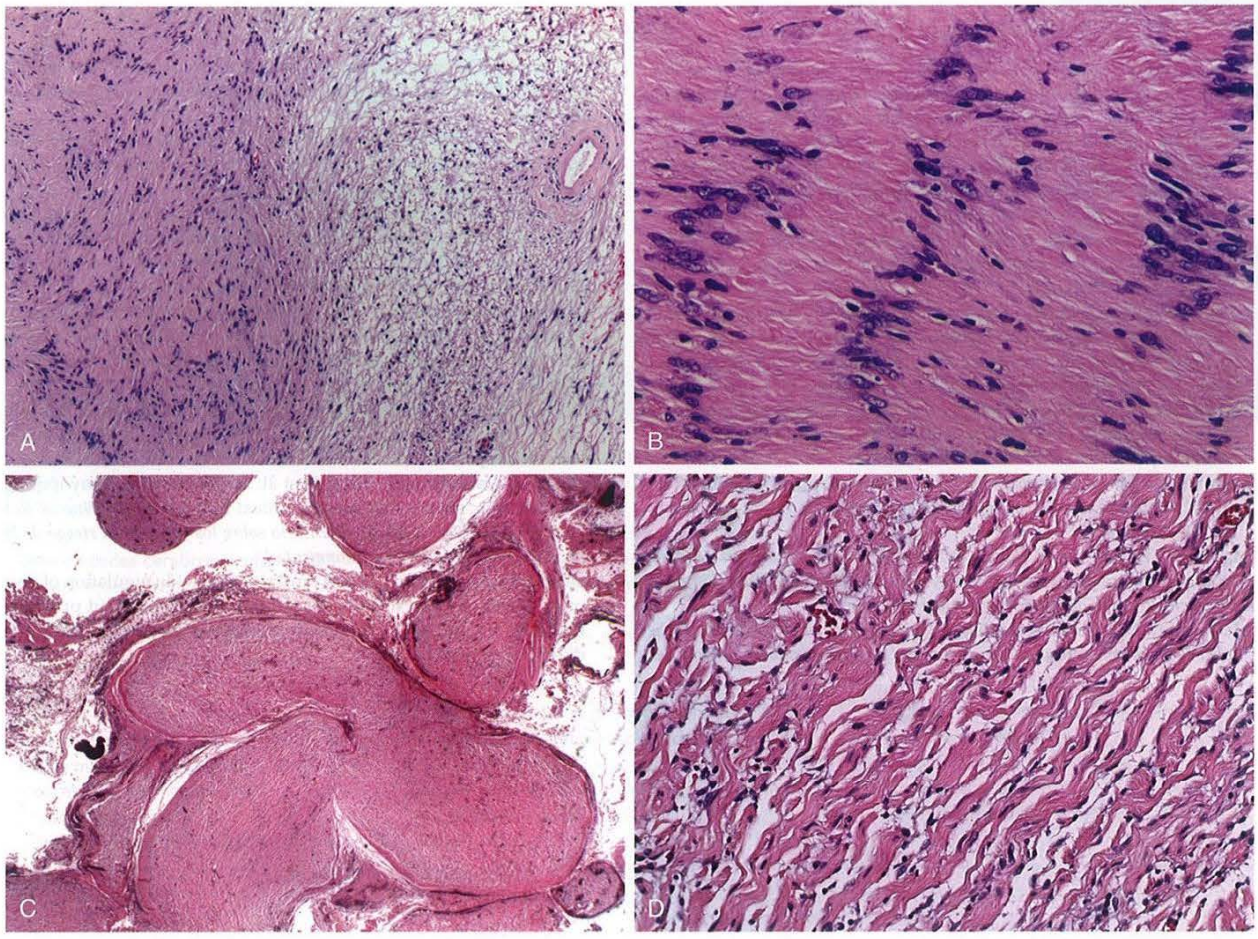


Figura 22.7 Schwannoma y neurofibroma plexiforme. (A y B) Schwannoma. Como se muestra en (A), a menudo los schwannomas contienen áreas de Antoni A, rosas y densas *(izquierda)*, y de Antoni B, claras y laxas *(derecha)*, así como vasos sanguíneos hialinizados *(derecha)*. (B) Área de Antoni A con los núcleos de las células tumorales alineadas formando empalizadas. (C y D) Neurofibroma plexiforme. Hay muchos fascículos nerviosos expandidos por las células tumorales infiltrantes (C), que con mayor aumento (D) se observa que consisten en células fusiformes lisas mezcladas con haces de colágeno ondulados, que recuerdan a la piel de una zanahoria.

gir de la transformación de un neurofibroma, normalmente de tipo plexiforme. Aproximadamente la mitad de estos tumores surgen en pacientes con NF1 y entre el 3 y el 10% de todos los sujetos con NF1 desarrollan un tumor maligno de la vaina de un nervio periférico a lo largo de su vida. Histológicamente, se trata de tumores con celularidad abundante que muestran características claras de malignidad, con anaplasia, necrosis, patrón de crecimiento infiltrante, pleomorfismo y actividad proliferativa elevada.

Neuroma traumático

El neuroma traumático es una proliferación no neoplásica asociada a una lesión previa con sección de un nervio periférico. Estas lesiones activan un programa de regeneración (v. fig. 22.1) que se caracteriza por procesos de gemación y alargamiento de los procesos del muñón axónico proximal. En caso de lesiones graves que dañan la vaina perineural, estos procesos nuevos pueden «perder» su objetivo, el extremo distal del nervio seccionado. Las prolongaciones axónicas que se alargan sin una dirección correcta pueden inducir la proliferación reactiva de las células de Schwann y provocar la formación de un nódulo localizado y doloroso formado por una mezcla desordenada de axones, células de Schwann y tejido conjuntivo.

RESUMEN

TUMORES DE LA VAINA DE NERVIOS PERIFÉRICOS

- En la mayoría de los tumores de la vaina de nervios periféricos, las células neoplásicas muestran signos de diferenciación de células de Schwann.
- Los tumores de la vaina de nervios periféricos son una característica importante de los síndromes tumorales familiares NF1 y NF2.
- Los schwannomas y los neurofibromas son tumores benignos de la vaina nerviosa.
- Los schwannomas son tumores circunscritos y normalmente encapsulados que hacen protrusión en el nervio de origen. Son característicos de la NF2.
- Los neurofibromas se pueden manifestar como un nódulo subcutáneo esporádico, como una lesión grande y mal definida en tejidos blandos o como un crecimiento dentro de un nervio. Los neurofibromas se asocian a NF1.
- Aproximadamente el 50% de los tumores malignos de la vaina de nervios periféricos se presentan *de novo* en personas sin enfermedad, mientras que el resto se desarrollan por la transformación maligna de un neurofibroma asociado a una NF1 preexistente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

LECTURAS RECOMENDADAS

Berrih-Aknin S, Le Panse R: Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms, *J Autoimmun* 52:90-100, 2014. *[Revisión de los subtipos y etiología de la miastenia grave.]*

Brienberg HR: Peripheral nerve complications of medical disease, *Semin Neurol* 29:124, 2009. *[Revisión de la forma en que algunas afecciones médicas, como la diabetes, las enfermedades del tejido conjuntivo, el cáncer y las infecciones, afectan a los nervios periféricos.]*

Dalakas MC: Inflammatory muscle diseases, *N Engl J Med* 372:18, 2015. *[Exposición sobre los conceptos actuales de la fisiopatología de las miopatías inflamatorias idiopáticas.]*

Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, et al: Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy, *Molecules* 20:18168, 2015. *[Técnicas moleculares para diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.]*

Habib AA, Brannagan TH III: Therapeutic strategies for diabetic neuropathy, *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:92, 2010. *[Revisión centrada especialmente en las características clínicas y el tratamiento de la neuropatía diabética.]*

Kang PB, Griggs RC: Advances in muscular dystrophies, *JAMA* 72:741, 2015. *[Actualización de la patogenia molecular de las distrofias musculares y su tratamiento.]*

Mahadeva B, Phillips LH, Juel VC: Autoimmune disorders of neuromuscular transmission, *Semin Neurol* 28:212, 2008. *[Revisión de la miastenia grave y del síndrome de Lambert-Eaton.]*

McClatchey AI: Neurofibromatosis, *Annu Rev Pathol* 2:191, 2007. *[Revisión de las características que distinguen las neurofibromatosis de tipo 1, las neurofibromatosis de tipo 2 y las schwannomatosis, con atención especial a la genética.]*

Obrosova IG: Diabetes and the peripheral nerve, *Biochim Biophys Acta* 1792:931, 2009. *[Exposición detallada sobre la fisiopatología de la neuropatía diabética.]*

Petrilli AM, Fernández-Valle C: Role of Merlin/NF2 inactivation on tumor biology, *Oncogene* 35:537-548, 2016. *[Mecanismos de acción del gen NF2 en la patogenia de los tumores neurales.]*

Ravenscroft G, Laing NG, Bönnemann CG: Pathophysiological concepts in the congenital myopathies: blurring the boundaries, sharpening the focus, *Brain* 138:246, 2015. *[Revisión de las lesiones genéticas solapadas y no solapadas en las miopatías congénitas.]*

Tawil R, van der Maarel SM, Tapscott SJ: Facioscapulohumeral dystrophy: the path to consensus on pathophysiology, *Skelet Muscle* 4:12, 2014. *[Revisión de la distrofia facioescapulohumeral, incluido un comentario sobre su compleja genética.]*

van Adel BA, Tarnopolsky MA: Metabolic myopathies: update 2009, *J Clin Neuromuscul Dis* 10:97, 2009. *[Revisión de las miopatías metabólicas.]*

Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, et al: Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management, *Physiol Res* 63(Suppl 3):S327, 2014. *[Comentario sobre los factores de riesgo de la miopatía por estatinas y su tratamiento.]*

Wang ET, Cody NA, Jog S, et al: Transcriptome-wide regulation of pre-mRNA splicing and mRNA localization by muscleblind proteins, *Cell* 150:710-724, 2012. *[Estudio de los cambios transcripcionales en la distrofia miotónica.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 23

Sistema nervioso central

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Edema, herniación e hidrocefalia 850
Edema cerebral 850
Hidrocefalia 851
Herniación 851
Enfermedades cerebrovasculares 852
Hipoxia, isquemia e infarto 852
Hemorragia intracraneal 854
Otras enfermedades vasculares 856
Traumatismos del sistema nervioso central 857
Lesiones parenquimatosas traumáticas 857
Lesiones vasculares traumáticas 858
Malformaciones congénitas y lesiones cerebrales perinatales 860
Malformaciones 860
Lesiones cerebrales perinatales 861
Infecciones del sistema nervioso 862
Infecciones epidurales y subdurales 862
Meningitis 862
Infecciones parenquimatosas 864
Enfermedades por priones 869
Enfermedades de la mielina 870
Esclerosis múltiple (EM) 871
Otras enfermedades desmielinizantes adquiridas 871
Leucodistrofias 872
Enfermedades metabólicas genéticas 873
Trastornos metabólicos y tóxicos adquiridos 873
Enfermedades nutricionales 873
Trastornos metabólicos 873
Trastornos tóxicos 874
Enfermedades neurodegenerativas 874
Enfermedad de Alzheimer 874
Degeneración del lóbulo frontotemporal 877
Enfermedad de Parkinson 877
Enfermedad de Huntington 879
Ataxias espinocerebelosas 879
Esclerosis lateral amiotrófica 880
Tumores 881
Gliomas 881
Tumores neuronales 883
Neoplasias embrionarias (primitivas) 884
Otros tumores parenquimatosos 884
Meningiomas 885
Tumores metastásicos 885
Síndromes tumorales familiares 886

Los trastornos degenerativos, inflamatorios, infecciosos, vasculares y neoplásicos del sistema nervioso central (SNC) son algunas de las enfermedades más graves que afectan a la humanidad. Estas enfermedades presentan rasgos únicos que reflejan la estructura y la función altamente especializadas del SNC. La principal unidad funcional del SNC es la *neurona*. Las neuronas de distintos tipos y localizaciones presentan propiedades diferentes, incluidos la funcionalidad, la distribución de sus conexiones, los neurotransmisores empleados, las necesidades metabólicas y el grado de actividad eléctrica en un momento determinado. Una serie de neuronas, que no siempre están agrupadas en una región del encéfalo, podrían mostrar así una *vulnerabilidad selectiva* a diversas agresiones, porque comparten una o más de estas propiedades. Dado que las distintas regiones del encéfalo participan en funciones distintas, el patrón de síntomas y signos clínicos asociado a una lesión depende de la región del encéfalo afectada y no solo del proceso patológico concreto. Las neuronas maduras no pueden dividirse, de forma que la destrucción de un número incluso pequeño de las mismas con una función específica puede determinar una deficiencia neurológica en el paciente. Además de neuronas, el SNC alberga otros tipos de células, como *astrocitos* y *oligodendrocitos*, que constituyen la *glía*. Los componentes del SNC se afectan por una serie de trastornos neurológicos únicos, pero también responden a una serie de agresiones comunes (p. ej., isquemia, infección), pero de un modo distinto a los demás tejidos.

Antes de empezar a abordar los trastornos específicos, se revisan de forma breve los cambios morfológicos característicos que se suelen encontrar en el SNC afectado por una lesión o infección.

MORFOLOGÍA

Características de la lesión neuronal. En respuesta a la lesión se producen varios cambios en las neuronas y sus prolongaciones (axones y dendritas). Utilizando la tinción habitual con hematoxilina-eosina (H-E), la **lesión neuronal** aguda se hace evidente en las 12 h siguientes a un daño hipóxico-isquémico irreversible (fig. 23.1A). Se observa una reducción del volumen del cuerpo celular, picnosis del núcleo, desaparición del nucléolo, pérdida de sustancia de Nissl y eosinofilia intensa del citoplasma («neuronas rojas»). La lesión axónica también provoca un aumento de tamaño y el redondeo del cuerpo celular, el desplazamiento del núcleo hacia la periferia, aumento de tamaño del nucléolo y dispersión periférica de la sustancia de Nissl **(cromatólisis central).** Además, las lesiones agudas habitualmente provocan la rotura de la barrera hematoencefálica y grados variables de edema cerebral (descrito más adelante).

Muchas enfermedades neurodegenerativas se asocian a **inclusiones intracelulares** específicas (p. ej., cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson [EP] y ovillos en la enfermedad de

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

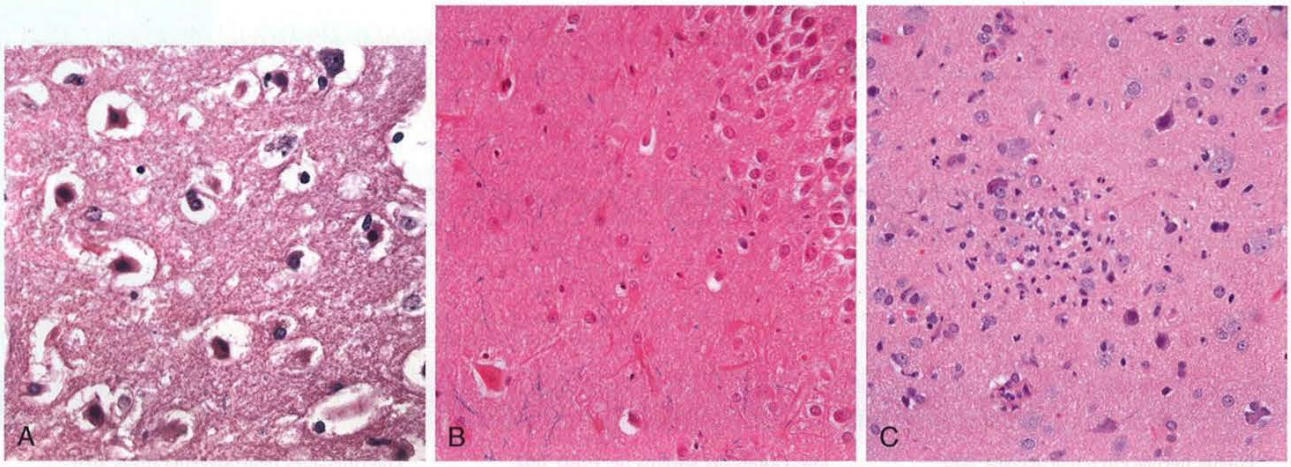


Figura 23.1 Patrones de lesión neuronal. (A) Lesión hipóxico-isquémica aguda de la corteza cerebral. Los cuerpos celulares están retraídos y son eosinófilos («neuronas rojas») y los núcleos son picnóticos. (B) Astrocitos reactivos con citoplasma eosinófilo y múltiples prolongaciones irradiadas. (C) Acumulación de células de la microglía que forman un nódulo mal definido, un hallazgo frecuente en las infecciones víricas.

Alzheimer). Los virus patógenos pueden formar inclusiones en las neuronas infectadas, igual que en otras células, y estas inclusiones facilitan el diagnóstico. En algunas enfermedades neurodegenerativas, las prolongaciones neuronales también se vuelven engrosadas y tortuosas, y se denominan **axones distróficos.**

Lesión y reparación de los astrocitos. Los astrocitos son las células responsables más importantes de la reparación y formación de cicatrices en el cerebro, un proceso denominado **gliosis.** En respuesta a la lesión, los astrocitos sufren tanto hipertrofia como hiperplasia. El núcleo aumenta de tamaño y aparece vesiculoso, y el nucléolo se vuelve prominente. El citoplasma se expande y adopta un tono rosa brillante, y de la célula se extienden múltiples prolongaciones sólidas que emiten ramificaciones (denominado **astrocito gemistocítico;** fig. 23.1B). A diferencia de lo que sucede en otras zonas del cuerpo, los fibroblastos participan en la cicatrización después de una lesión cerebral hasta cierto límite, excepto en situaciones específicas (traumatismo cerebral penetrante o alrededor de los abscesos). En la gliosis, a largo plazo, el citoplasma de los astrocitos reactivos disminuye de tamaño y el entrecruzamiento de sus prolongaciones celulares se hace más denso **(astrocitos fibrilares).** Las **fibras de Rosenthal** son agregados alargados y gruesos de proteínas con eosinofilia brillante que se encuentran en las prolongaciones de los astrocitos en la gliosis crónica y en algunos gliomas de bajo grado.

Los **oligodendrocitos,** que producen mielina, muestran un espectro limitado de cambios morfológicos específicos en respuesta a varias lesiones. En la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se pueden ver inclusiones víricas en los oligodendrocitos, con un núcleo aumentado de tamaño y de aspecto homogéneo y pulverulento.

Las **células de la microglía** viven mucho y derivan del saco vitelino embrionario; se comportan como fagocitos residentes en el SNC. Cuando se activan por una lesión, una infección o un traumatismo en los tejidos, proliferan y se vuelven histológicamente más prominentes, adoptando el aspecto de macrófagos activados en áreas de desmielinización, infarto en organización o hemorragia. En otros casos, como en las infecciones, desarrollan núcleos alargados **(bastones).** Los agregados de las células alargadas de la microglía en los lugares de la lesión tisular se denominan **nódulos de la microglía** (fig. 23.1C). Es posible identificar colecciones similares que confluyen alrededor de las neuronas lesionadas para fagocitarlas **(neuronofagia).**

Las **células ependimarias** revisten el sistema ventricular y el conducto central de la médula espinal. Algunos patógenos, en particular los citomegalovirus (CMV), pueden producir una lesión extensa en el epéndimo, con inclusiones víricas típicas. El **plexo coroideo** es una continuación del epéndimo y su cobertura epitelial especializada es responsable de la secreción del líquido cefalorraquídeo (LCR).

EDEMA, HERNIACIÓN E HIDROCEFALIA

El encéfalo y la médula espinal están contenidos dentro del cráneo y el conducto raquídeo, y los nervios y los vasos sanguíneos acceden a ellos a través de unos agujeros específicos. La ventaja de albergar el delicado SNC dentro de una estructura rígida y dura es evidente, pero esta posición hace que exista poco espacio para que se expanda el encéfalo en situaciones patológicas. En consecuencia, cualquier aumento de volumen del contenido craneal determinará un aumento de la presión intracraneal. Los aumentos importantes de la misma comprometen la capacidad del aparato cardiovascular de aportar sangre al encéfalo, con la consiguiente reducción del riesgo, y esto tiene secuelas graves o incluso mortales. Los trastornos que pueden aumentar de forma peligrosa el volumen del contenido intracraneal son el edema cerebral generalizado, la hidrocefalia, las hemorragias, la isquemia y las lesiones de tipo masa, como los tumores.

Edema cerebral

El edema cerebral es la acumulación de exceso de líquido dentro del parénquima cerebral. Hay dos tipos que, a menudo, se presentan juntos, en particular después de una lesión generalizada.

- El *edema vasógeno* se produce cuando se altera la integridad de la barrera hematoencefálica normal, lo que permite que el líquido se desplace desde el compartimento vascular a los espacios extracelulares del cerebro. El edema vasógeno puede ser localizado (p. ej., como resultado del aumento de la permeabilidad vascular por inflamación o tumores) o generalizado.

booksmedicos.org

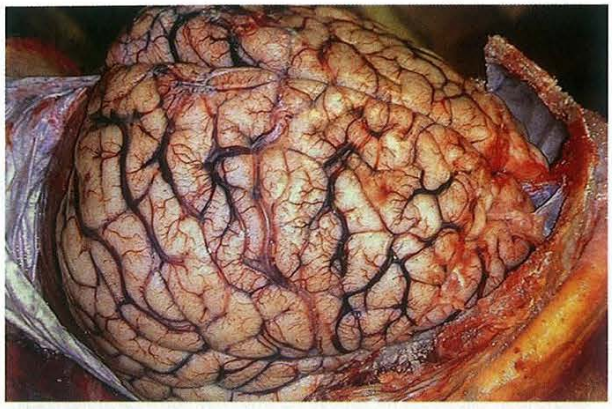


Figura 23.2 Edema cerebral. Las superficies de las circunvoluciones están aplanadas como consecuencia de la compresión del cerebro en expansión por la duramadre y la superficie interior del cráneo. Estos cambios se asocian a un peligroso aumento de la presión intracraneal.

- El *edema citotóxico* consiste en el aumento del líquido intracelular como consecuencia de la lesión de las neuronas y las células de la glía, como podría suceder después de una lesión hipóxica o isquémica generalizada o de la exposición a ciertas toxinas.

El cerebro edematoso es más blando de lo normal y, a menudo, parece «llenar hasta rebosar» la bóveda craneal. En el edema generalizado, las circunvoluciones se ven aplanadas, los surcos interpuestos están estrechados y las cavidades ventriculares aparecen comprimidas (fig. 23.2).

Hidrocefalia

Después de ser producido por el plexo coroideo dentro de los ventrículos, el LCR circula por el sistema ventricular y fluye a través de los agujeros de Luschka y Magendie hacia el espacio subaracnoideo, donde es absorbido por las granulaciones aracnoideas. El equilibrio entre la velocidad de producción y de reabsorción regula el volumen del LCR.

La hidrocefalia es un aumento del volumen del LCR dentro del sistema ventricular. Este trastorno suele ser consecuencia de una alteración del flujo o una reducción de la reabsorción del LCR. Si existe un obstáculo localizado al flujo del LCR dentro del sistema ventricular, solo una parte de los ventrículos aumentará de tamaño. Este patrón se denomina *hidrocefalia no comunicante* y se debe con mayor frecuencia a masas que obstruyen el agujero de Monro o que comprimen el acueducto cerebral. En la *hidrocefalia comunicante,* todo el sistema ventricular está aumentado de tamaño y suele deberse a una reducción de la reabsorción del LCR.

Si se desarrolla hidrocefalia en la primera infancia, antes del cierre de las suturas craneales, la cabeza aumentará de tamaño. Cuando las suturas se fusionan, la hidrocefalia provoca la expansión de los ventrículos y el aumento de la presión intracraneal, pero sin modificar el perímetro craneal (fig. 23.3). A diferencia de lo que sucede en estos trastornos, en los que el aumento de volumen del LCR es el proceso primario, también se puede producir un aumento compensador del volumen de LCR *(hidrocefalia ex vacuo)* secundariamente a una pérdida de volumen del encéfalo por cualquier causa de base (p. ej., infarto, enfermedad neurodegenerativa). En estos casos, la hidrocefalia se relaciona sencillamente con el proceso primario y no tiene importancia clínica.

Herniación

Herniación es el desplazamiento del tejido encefálico de un compartimento a otro en respuesta a un aumento de la presión intracraneal. El compartimento intracraneal se divide por unos pliegues durales rígidos (la hoz y la tienda). Cuando la presión alcanza niveles suficientes, una parte del encéfalo se desplaza a través de estas estructuras rígidas. Esta herniación suele comprometer el riego sanguíneo del tejido y ocasiona infartos, además de agravar el edema, por lo que contribuye todavía más a la herniación.

Hay tres tipos principales de herniación (fig. 23.4):

- La *herniación por debajo de la hoz (cíngulo)* tiene lugar cuando la expansión unilateral o asimétrica de un hemisferio cerebral desplaza a la circunvolución del cíngulo bajo el borde de la hoz. Puede comprimir la arteria cerebral anterior.
- La *herniación transtentorial (unciforme)* se produce cuando la cara medial del lóbulo temporal es comprimido frente al borde libre de la tienda. Cuando se desplaza el lóbulo temporal, se compromete el par craneal III, con lo que aparecen dilatación pupilar y alteración de los movimientos oculares en el lado de la lesión («midriasis»). También se puede comprimir la arteria cerebral posterior y provocar una lesión isquémica del tejido irrigado por ese vaso, incluida la corteza visual primaria. Conforme se desplaza el lóbulo temporal, la presión ejercida sobre el mesencéfalo puede comprimir el pedúnculo cerebral contralateral contra la tienda, lo que se traduce en una hemiparesia ipsolateral al lado de la herniación. La compresión del pedúnculo produce una deformidad que se conoce como *escotadura de Kernohan*. La compresión del mesencéfalo y el sistema reticular ascendente activador con las hernias transtentoriales determina una reducción del nivel de conciencia. A menudo, la progresión de la herniación transtentorial se acompaña de hemorragias lineales o flamígeras en el mesencéfalo y la protuberancia, llamadas *hemorragias de Duret* (fig. 23.5). Esas lesiones se suelen producir en la línea media y en las regiones paramedianas, y parecen ser consecuencia del desgarro de las venas y arterias penetrantes que irrigan la parte superior del tronco del encéfalo.
- La *herniación amigdalina* consiste en el desplazamiento de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno. Este tipo de herniación provoca la compresión del tronco del encéfalo y compromete los centros vitales respiratorios y cardíacos en el bulbo raquídeo y, a menudo, es mortal.

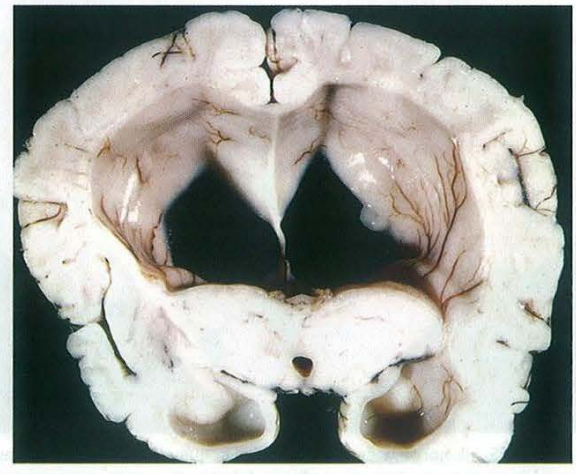


Figura 23.3 Hidrocefalia. Se aprecian los ventrículos laterales dilatados en un corte frontal a través de la zona media del tálamo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

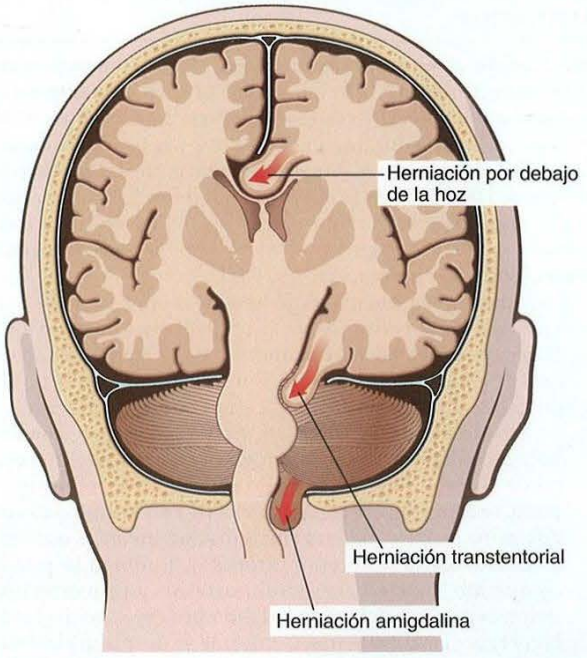


Figura 23.4 Síndromes con herniación. El desplazamiento del parénquima cerebral a través de las barreras fijas puede producirse por debajo de la hoz, o ser transtentorial o amigdalino (en el agujero magno).

RESUMEN

EDEMA, HERNIACIÓN E HIDROCEFALIA

- El edema cerebral es la acumulación de líquido en exceso dentro del parénquima cerebral. La hidrocefalia se define como el incremento del volumen del LCR en todo o en parte del sistema ventricular.
- Los aumentos del volumen cerebral (como consecuencia del aumento de volumen del LCR, edema, hemorragia o tumor) hacen aumentar la presión dentro de la capacidad fija del cráneo.
- Los incrementos de la presión pueden dañar el cerebro, disminuyendo así la perfusión o desplazando el tejido a través de las particiones de la duramadre dentro del cráneo o a través de sus aperturas (herniaciones).

Figura 23.5 Hemorragia de Duret. A medida que el efecto de masa desplaza el cerebro hacia abajo, se producen daños en los vasos que entran en la protuberancia siguiendo la línea media, lo que provoca una hemorragia.

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Las enfermedades cerebrovasculares son trastornos cerebrales causados por procesos patológicos que afectan a los vasos sanguíneos. Constituyen una causa mayor de muerte en los países desarrollados y son la más prevalente de morbilidad neurológica. Los tres mecanismos patógenos principales son: 1) la oclusión trombótica; 2) la oclusión embólica, y 3) la rotura vascular. El *accidente cerebrovascular* es la denominación clínica que se aplica a todas esas afecciones cuando los síntomas comienzan de forma aguda. La trombosis y la embolia tienen consecuencias similares en el cerebro: pérdida de oxígeno y sustratos metabólicos, que provocan un infarto o lesión isquémica en las regiones irrigadas por el vaso afectado. Globalmente, se produce una lesión similar cuando la pérdida de perfusión es completa, hay hipoxemia grave (p. ej., en el shock hipovolémico) o una hipoglucemia intensa. La hemorragia acompaña a la rotura de los vasos y provoca daño tisular directo, además de una lesión isquémica secundaria. Las lesiones vasculares traumáticas se describen por separado en el contexto de los traumatismos.

Hipoxia, isquemia e infarto

El cerebro es un tejido altamente dependiente del oxígeno para subsistir y que requiere un aporte continuado de glucosa y oxígeno desde la sangre. Aunque no representa más del 2% del peso corporal, recibe el 15% del gasto cardíaco en reposo y es responsable del 20% del consumo total de oxígeno del cuerpo. Normalmente, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene estable en un intervalo amplio de presiones arteriales y de presiones intracraneales, debido a la autorregulación de la resistencia vascular. El cerebro se puede ver privado de oxígeno por dos mecanismos generales:

- *Hipoxia funcional*, causada por una presión parcial de oxígeno baja (p. ej., en grandes altitudes), deterioro de la capacidad de transporte de oxígeno (p. ej., anemia intensa o intoxicación por monóxido de carbono) o toxinas que interfieren en el consumo de oxígeno (p. ej., envenenamiento por cianuro).
- La *isquemia*, tanto *temporal* como *permanente*, se debe a la hipoperfusión tisular, que puede deberse a hipotensión y/o a obstrucción vascular.

Isquemia cerebral global

La lesión isquémico-hipóxica diseminada se puede presentar en el contexto de una hipotensión sistémica grave, normalmente cuando la presión sistólica desciende a menos de 50 mmHg, como sucede en la parada cardíaca y el shock. La evolución clínica varía con la intensidad y la duración de la agresión. Cuando la agresión es leve, se puede producir solo un estado confusional postisquémico temporal con posible recuperación completa. Las neuronas son más sensibles a la lesión hipóxica que las células de la glía, y las más sensibles son las células piramidales del hipocampo y de la neocorteza, y las células de Purkinje del cerebelo. En algunos sujetos, una agresión isquémica global, aunque sea leve o temporal, puede provocar daños en esas zonas vulnerables. Cuando la isquemia cerebral global es intensa, se produce la muerte neuronal diseminada, con independencia de la vulnerabilidad regional. Los pacientes que sobreviven a menudo quedan con deterioros neurológicos importantes y en un estado vegetativo persistente. Otros pacientes cumplen los criterios de la denominada «muerte cerebral», en la cual todas las funciones voluntarias

booksmedicos.org

y reflejas del encéfalo y el tronco del encéfalo se encuentran abolidas, incluido el impulso respiratorio. Cuando se mantiene con respiración mecánica a los pacientes que sufren esta forma de lesión irreversible, el cerebro sufre gradualmente una autólisis hasta llegar al denominado «cerebro del respirador».

MORFOLOGÍA

En el contexto de la isquemia global, el cerebro está tumefacto, con circunvoluciones amplias y surcos estrechados. La superficie de corte muestra una delimitación insuficiente entre las sustancias gris y blanca. Los cambios histopatológicos que acompañan a una lesión isquémica irreversible (infarto) se agrupan en tres categorías. Los **cambios iniciales,** que se producen entre 12 y 24 h después de la agresión, consisten en cambios agudos en las células neuronales (neuronas rojas) (v. fig. 23.1A) caracterizados, inicialmente, por microvacuolización, a la que siguen eosinofilia citoplásmica y, más tarde, picnosis y cariorrexis en los núcleos. Algo más tarde se producen cambios similares en los astrocitos y la oligodendroglía. Después, comienza la reacción al daño tisular con infiltrado neutrófilo (fig. 23.6A). Los **cambios subagudos,** que se producen entre 24 h y 2 semanas después, consisten en necrosis del tejido, entrada de macrófagos, proliferación vascular y gliosis reactiva (fig. 23.6B). La **reparación,** que se ve después de 2 semanas, se caracteriza por la eliminación del tejido necrótico y gliosis (fig. 23.6C).

Los **infartos de la zona límite (o de la zona marginal)** se producen en regiones del cerebro y la médula espinal que se encuentran en las porciones más distales de los territorios arteriales. Normalmente, se ven después de episodios de hipotensión. En los hemisferios cerebrales, la zona límite de mayor riesgo está situada entre los territorios de las arterias cerebrales anterior y media. El daño de esta región produce una banda de necrosis en forma de cuña sobre la convexidad cerebral, a unos centímetros en dirección lateral de la cisura interhemisférica.

Isquemia cerebral focal

La oclusión de una arteria cerebral provoca primero isquemia focal y después un infarto en el territorio del vaso comprometido. El tamaño, la localización y la forma del infarto, y la extensión del daño tisular que se produzca pueden ser modificados en función del flujo sanguíneo colateral. En concreto, el flujo sanguíneo colateral que se produce a través del polígono de Willis o de las anastomosis corticoleptomeníngeas puede limitar el daño en algunas regiones. Por el contrario, el que se dirige hacia estructuras como el tálamo, los ganglios de la base y la sustancia blanca profunda, que son irrigados por vasos penetrantes profundos, es escaso o nulo.

Los *infartos embólicos* son más frecuentes que los infartos debidos a trombosis. Los trombos murales cardíacos son una fuente frecuente de embolias. La disfunción miocárdica, la valvulopatía y la fibrilación auricular son factores predisponentes importantes. Las tromboembolias también aparecen en las arterias, con mayor frecuencia a partir de placas ateromatosas en las arterias carótidas o el cayado aórtico. Los émbolos de origen venoso pueden alcanzar la circulación arterial a través de un agujero oval permeable y acabar alojándose en el encéfalo (embolia paradójica; v. capítulo 4). Entre ellos se encuentran las tromboembolias procedentes de las venas profundas de las piernas y de émbolos grasos, normalmente después de un traumatismo óseo. Los infartos embólicos afectan con mayor frecuencia el territorio de la arteria cerebral media, una prolongación directa de la arteria carótida interna. Los émbolos tienden a alojarse en los lugares donde los vasos se ramifican o en zonas de estenosis, habitualmente causadas por ateroesclerosis.

Las *oclusiones trombóticas* que causan infartos cerebrales suelen superponerse a placas ateroescleróticas. Las localizaciones más frecuentes son la bifurcación carotídea, el origen de la arteria cerebral media y ambos extremos de la arteria basilar. Esas oclusiones se pueden acompañar por la extensión anterógrada, por la fragmentación del trombo y por embolización distal. Las oclusiones trombóticas que producen infartos pequeños de unos pocos milímetros de diámetro (los denominados «infartos lagunares») se asocian a la oclusión de las arterias penetrantes pequeñas por una lesión crónica, en general, por una hipertensión de larga evolución (se comenta más adelante).

Los infartos se dividen en dos grandes grupos (fig. 23.7). Los *infartos no hemorrágicos* se deben a una oclusión vascular aguda y pueden convertirse en *infartos hemorrágicos* cuando se reperfunde el tejido isquémico, por las colaterales o tras la disolución de los émbolos.

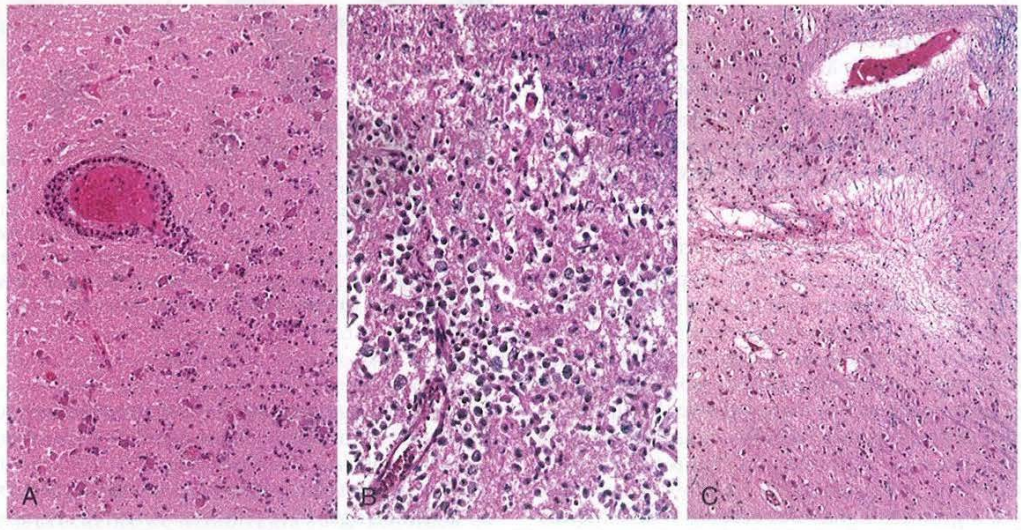


Figura 23.6 Infarto cerebral. (A) El infiltrado de un infarto cerebral por neutrófilos comienza en los bordes de la lesión, donde el aporte vascular está intacto. (B) Hacia el día 10, en la zona de infarto se muestra la presencia de macrófagos y gliosis reactiva circundante. (C) Se identifican infartos intracorticales antiguos en áreas de pérdida de tejido y gliosis residual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Los **infartos hemorrágicos** suelen manifestarse como múltiples hemorragias petequiales, en ocasiones confluentes (v. fig. 23.7A,B). El cuadro microscópico y la evolución del infarto hemorrágico son similares a los de un infarto isquémico, pero con extravasación y reabsorción de la sangre. En los pacientes con coagulopatías, los infartos hemorrágicos pueden asociarse a hematomas intracerebrales extensos.

El aspecto macroscópico de un **infarto no hemorrágico** evoluciona en el tiempo. Durante las primeras 6 h no se modifica el aspecto del tejido, pero a las 48 h se vuelve pálido, blando y tumefacto. Entre los días 2 y 10 el cerebro lesionado aparece gelatinoso y friable, y los límites entre el tejido normal y el anómalo se vuelven más claros a medida que se resuelve el edema en el tejido viable adyacente. Entre el día 10 y la semana 3 el tejido se licúa y, finalmente, deja una cavidad llena de líquido que se expande gradualmente a medida que el tejido muerto es reabsorbido (v. fig. 23.7C).

Microscópicamente, la reacción tisular sigue una secuencia característica. Después de las primeras 12 h aparecen el cambio isquémico neuronal (neuronas rojas) (v. fig. 23.1A) y el edema citotóxico y vasógeno. Las células endoteliales y gliales, principalmente los astrocitos, y las fibras tumefactas y mielínicas comienzan a desintegrarse. Durante los primeros días, los neutrófilos infiltran la zona de la lesión, pero en 2-3 semanas se cambian por macrófagos. Los macrófagos que contienen mielina o productos de degradación de los eritrocitos pueden persistir en la lesión durante meses o años. A medida que avanzan la fagocitosis y la licuefacción, los astrocitos de los bordes de la lesión aumentan de tamaño progresivamente, se dividen y desarrollan una red prominente de extensiones citoplásmicas. Después de varios meses, se reduce el aumento de tamaño tan llamativo del núcleo y del citoplasma de los astrocitos. Las prolongaciones de los astrocitos forman en la pared de la cavidad una especie de fieltro denso de fibras de la glía mezcladas con capilares nuevos y algunas fibras perivasculares de tejido conjuntivo.

Hemorragia intracraneal

Las hemorragias que se producen dentro del cerebro están causadas por: 1) hipertensión y otras enfermedades que provocan daños en la pared vascular; 2) lesiones estructurales, como malformaciones arteriovenosas y cavernosas, y 3) tumores. Las hemorragias subaracnoideas se deben, con mayor frecuencia, a la rotura de aneurismas, pero también se producen en otras malformaciones vasculares. Las hemorragias subdurales o epidurales suelen asociarse a traumatismos.

Hemorragia parenquimatosa cerebral primaria

Las hemorragias intraparenquimatosas espontáneas (no traumáticas) son más frecuentes en la edad media adulta o más tarde, con una incidencia máxima en torno a los 60 años de edad. La mayor parte de ellas están causadas por la rotura de un vaso intraparenquimatoso pequeño. La hipertensión es la causa subyacente principal y la hemorragia cerebral es responsable del 15% de las muertes de personas que presentan hipertensión crónica. La hemorragia intracerebral puede ser clínicamente devastadora cuando afecta a grandes zonas del cerebro o se extiende al sistema ventricular. También es posible que afecte a regiones pequeñas y, en este caso, es clínicamente silente.

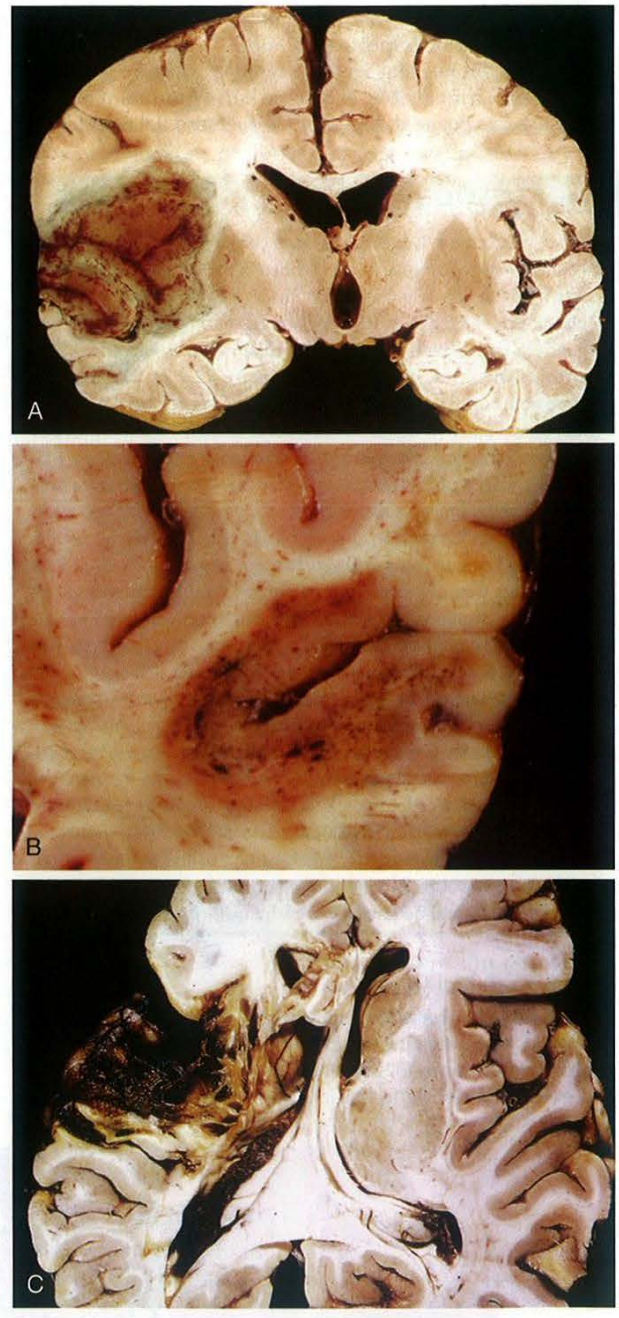


Figura 23.7 Infarto cerebral. (A) Corte del cerebro que muestra una región hemorrágica focalmente grande y con cambio de coloración en el territorio de la arteria cerebral media izquierda (infarto hemorrágico, o rojo). (B) Se aprecia un infarto con hemorragias puntiformes, compatible con una lesión de isquemia y reperfusión, en el lóbulo temporal. (C) Un infarto quístico antiguo muestra la destrucción de la corteza y la gliosis circundante.

Las hemorragias intraparenquimatosas hipertensivas habitualmente se producen en los ganglios de la base, el tálamo, la protuberancia y el cerebelo (fig. 23.8), y las manifestaciones clínicas vendrán determinadas por la localización y el tamaño de la hemorragia. Si la persona sobrevive al episodio agudo, el hematoma se irá resolviendo gradualmente, en ocasiones con una mejoría clínica considerable.

booksmedicos.org

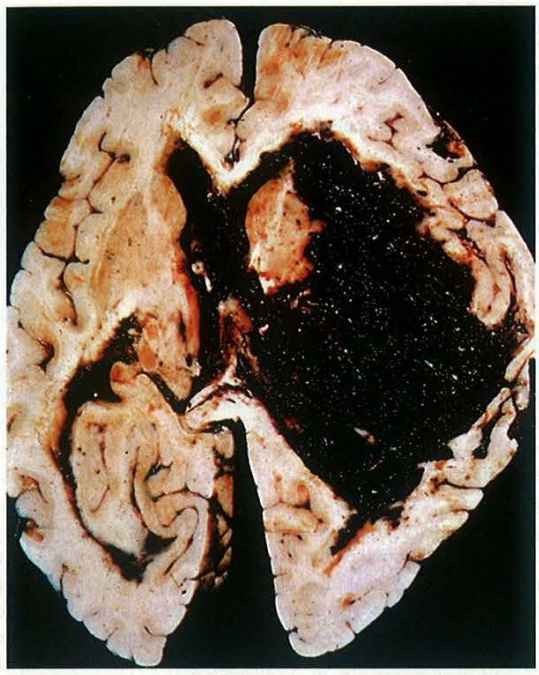


Figura 23.8 Hemorragia cerebral. Hemorragia hipertensiva masiva que se rompe hacia un ventrículo lateral.

MORFOLOGÍA

En la hemorragia intracerebral aguda, la sangre extravasada comprime el parénquima adyacente. Con el tiempo, la hemorragia se convierte en una cavidad con un reborde pardo decolorado. El estudio microscópico revela que las lesiones precoces están constituidas por sangre coagulada rodeada de tejido cerebral edematoso en el que se identifican neuronas y glía con los cambios morfológicos típicos de la lesión anóxica. Finalmente, el edema se resuelve, aparecen macrófagos cargados de pigmento y lípidos, y la proliferación de los astrocitos reactivos se hace visible en la periferia de la lesión. Los procesos celulares que tienen lugar a continuación siguen la misma evolución temporal que la observada después de un infarto cerebral.

Angiopatía amiloide cerebral

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una enfermedad en la que los mismos péptidos amiloides que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer (descrita más adelante), se depositan en las paredes de los vasos meníngeos y corticales de calibre medio y pequeño. El amiloide confiere un aspecto rígido a modo de tubería y se tiñe con rojo Congo. El depósito de amiloide debilita las paredes del vaso y aumenta el riesgo de hemorragias, cuya distribución difiere de las causadas por la hipertensión. Las hemorragias asociadas a la AAC a menudo tienen lugar en los lóbulos de la corteza cerebral *(hemorragias lobulares)*. Además de estas hemorragias sintomáticas, la AAC puede producir también pequeñas hemorragias corticales (< 1 mm, *microhemorragias*).

Hemorragia subaracnoidea y aneurismas saculares

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea no traumática clínicamente significativa es la rotura de un aneurisma sacular (en fresa). La hemorragia en el espacio subaracnoideo también puede ser consecuencia de una malformación vascular, un traumatismo, la rotura de una hemorragia intracerebral en el sistema ventricular, coagulopatías y tumores.

En un tercio de los casos aproximadamente, se produce la rotura del aneurisma sacular en relación con un aumento agudo de la presión intracraneal, como sucede al hacer esfuerzos al defecar o con el orgasmo. La sangre sometida a la presión arterial es empujada al espacio subaracnoideo y el paciente presentará un dolor de cabeza súbito y de una intensidad muy importante (denominado *cefalea en trueno*, que a menudo se describe como «la peor cefalea de mi vida») y perderá la conciencia de forma rápida. Entre el 25 y el 50% de las personas afectadas fallecen por la primera hemorragia y, en los supervivientes, son frecuentes las hemorragias de repetición. No resulta sorprendente que el pronóstico empeore con cada episodio de hemorragia sucesivo.

Aproximadamente el 90% de los aneurismas saculares se producen en la circulación anterior cerca de los puntos de ramificación de las arterias mayores (fig. 23.9). Existen aneurismas múltiples en el 20-30% de los casos. Los aneurismas no se presentan en el momento del nacimiento sino a lo largo del tiempo, porque aparecen defectos subyacentes en la capa media de los vasos. El riesgo de aneurismas aumenta en los pacientes que tienen nefropatía poliquística autosómica dominante (v. capítulo 14), así como en los que tienen trastornos genéticos de las proteínas de la matriz extracelular (p. ej., síndrome de Ehler-Danlos). En conjunto, aproximadamente el 1,3% de los aneurismas sangran cada año y la probabilidad de rotura aumenta con el tamaño. Por ejemplo, los aneurismas mayores de 1 cm de diámetro tienen un riesgo de hemorragia al año del 50%. En el período inicial, después de una hemorragia subaracnoidea, existe un riesgo adicional de lesión isquémica por el vasoespasmo de otros vasos. La curación y la consecuente fibrosis y cicatrización de las meninges obstruyen, en ocasiones, el flujo del LCR o alteran su reabsorción, con lo que provocan hidrocefalia.

MORFOLOGÍA

Un aneurisma sacular es una excrecencia de paredes finas de una arteria (fig. 23.10). Tras pasar el cuello del aneurisma, la pared muscular y la lámina elástica de la íntima han desaparecido y el saco aneurismático está revestido solamente por íntima hialinizada engrosada. La adventicia que cubre el saco es continuación de la que reviste la arteria de origen. La rotura suele producirse en el vértice del saco, y la sangre es liberada en el espacio subaracnoideo, en la sustancia cerebral o en ambos.

Además de los aneurismas saculares, en el interior del cráneo se presentan aneurismas ateroescleróticos, micóticos, traumáticos y desecantes. Los tres últimos tipos (y los aneurismas saculares) son más frecuentes en la circulación anterior, mientras que los ateroescleróticos son fusiformes y afectan con mayor frecuencia a la arteria basilar. Los aneurismas no saculares normalmente se manifiestan como un infarto cerebral debido a oclusión vascular en lugar de hemorragia subaracnoidea.

Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares del cerebro se clasifican en cuatro tipos principales según la naturaleza de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

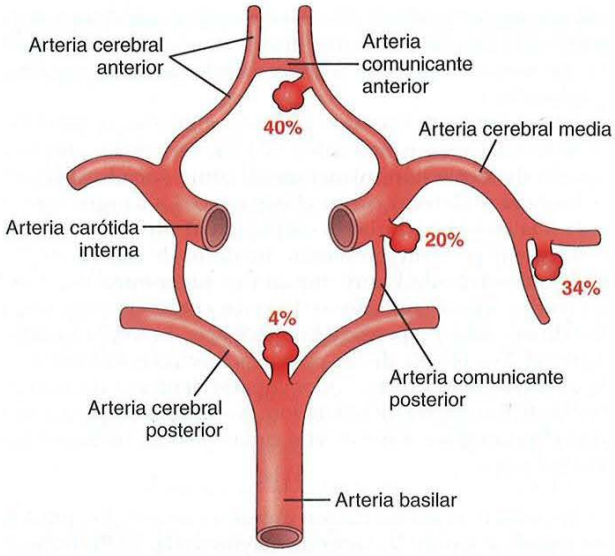


Figura 23.9 Localizaciones más frecuentes de los aneurismas saculares.

vasos anómalos: malformaciones arteriovenosas (MAV), malformaciones cavernosas, telangiectasias capilares y angiomas venosos. Las MAV, las más frecuentes entre ellas, afectan a los hombres con una frecuencia hasta dos veces mayor que en las mujeres y se manifiestan más habitualmente entre los 10 y los 30 años de edad con convulsiones, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea. En el período neonatal, las MAV grandes pueden provocar insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto por la derivación de la sangre desde las arterias a las venas. *El riesgo de hemorragia hace que las MAV sean el tipo más peligroso de malformación vascular.* Pueden verse MAV múltiples en el contexto de una telangiectasia hemorrágica hereditaria, una afección autosómica dominante asociada a menudo a mutaciones que afectan a la vía del factor de crecimiento transformador β (TGF-β).

MORFOLOGÍA

Las **MAV** pueden afectar a los vasos subaracnoideos que se extienden hacia dentro del parénquima cerebral o localizarse exclusivamente dentro del cerebro. En el examen macroscópico, se parecen a una red de canales vasculares con forma de gusanos que dan lugar a un ovillo (fig. 23.11). El examen microscópico muestra los vasos sanguíneos aumentados de tamaño separados por tejido de la glía, a menudo con signos de una hemorragia previa. Algunos vasos pueden reconocerse como arterias con la lámina elástica interna duplicada y fragmentada, mientras que otros muestran un intenso engrosamiento o la sustitución parcial de la media por tejido conjuntivo hialinizado.

Las **malformaciones cavernosas** consisten en canales vasculares distendidos y organizados laxamente, con paredes finas llenas de colágeno sin tejido nervioso interpuesto. Se presentan con mayor frecuencia en el cerebelo, la protuberancia y las regiones subcorticales, y tienen un flujo sanguíneo bajo sin derivaciones arteriovenosas significativas. Es frecuente que los vasos anómalos estén rodeados por focos de hemorragia, infartos y calcificaciones antiguas.

Las **telangiectasias capilares** son focos microscópicos de canales vasculares dilatados de paredes finas separados por un parénquima cerebral relativamente normal y se presentan con mayor frecuencia en la protuberancia. Los **angiomas venosos** (varices) consisten en agregados de canales venosos ectásicos. Es improbable que estos dos últimos tipos de malformación vascular sangren o provoquen síntomas y en la mayoría de los casos se trata de hallazgos casuales.

Otras enfermedades vasculares

Enfermedad cerebrovascular hipertensiva

La hipertensión causa *arterioloesclerosis hialina* de las arterias y arteriolas penetrantes profundas que irrigan los ganglios de la base, la sustancia blanca hemisférica y el tronco del encéfalo. Las paredes arteriolares afectadas están debilitadas y son más vulnerables a la rotura. En algunos casos, se forman aneurismas diminutos *(microaneurismas de Charcot-Bouchard)*

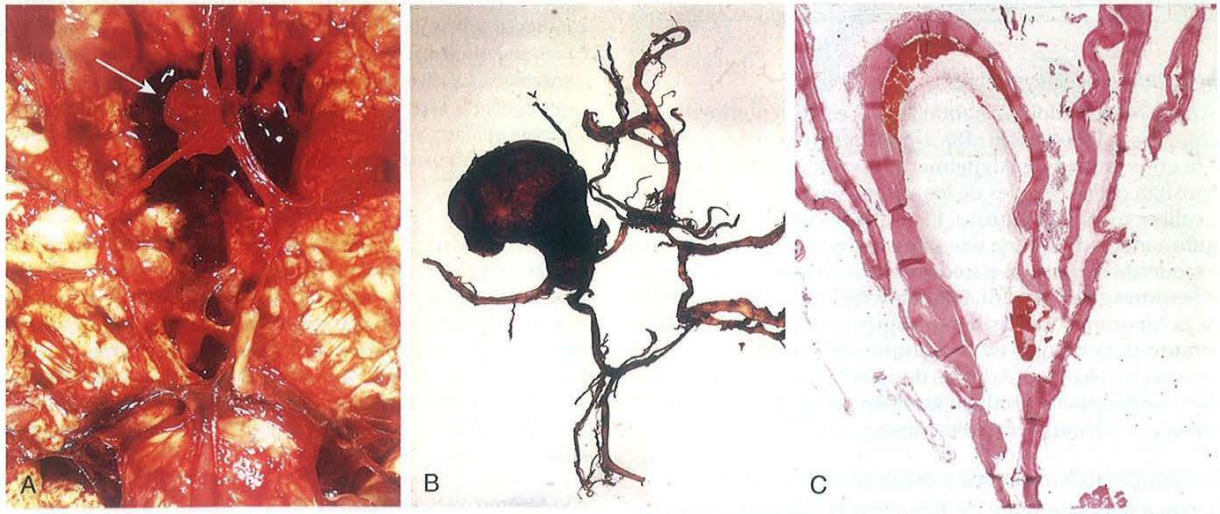


Figura 23.10 Aneurismas saculares. (A) Imagen de la base del cerebro disecada para mostrar el polígono de Willis con un aneurisma de la arteria cerebral anterior *(flecha)*. (B) Polígono de Willis disecado para mostrar un aneurisma grande. (C) Corte a través de un aneurisma sacular que muestra la pared fibrosa hialinizada del vaso. Tinción con hematoxilina-eosina.

booksmedicos.org

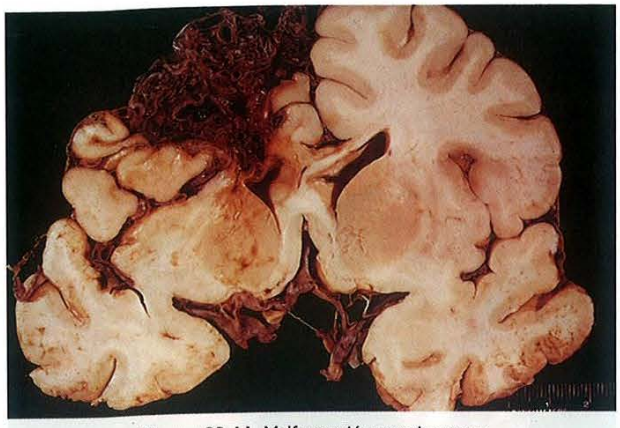


Figura 23.11 Malformación arteriovenosa.

en vasos menores de 300 µm de diámetro. Además de la hemorragia intracerebral masiva (anteriormente descrita), hay otros resultados patológicos que están relacionados con la hipertensión.

- Las *lagunas* o *infartos lagunares* son infartos cavitarios pequeños, de tan solo unos milímetros de tamaño, que se encuentran con mayor frecuencia en la sustancia gris profunda (ganglios de la base y tálamo), la cápsula interna, la sustancia blanca profunda y la protuberancia. Se deben a la oclusión de una única rama penetrante de una arteria cerebral grande. En función de su localización, pueden ser clínicamente silentes o provocar un deterioro neurológico importante.
- *Los vasos penetrantes de calibre pequeño pueden romperse* y provocar hemorragias pequeñas, que, con el tiempo, son reabsorbidas y dejan tras de sí una cavidad a modo de hendidura *(hemorragia en hendidura)* rodeada por una zona de coloración de tono marrón.
- La *encefalopatía hipertensiva aguda* se asocia con mayor frecuencia a incrementos bruscos y mantenidos de la presión diastólica por encima de 130 mmHg, y se caracteriza por un aumento de la presión intracraneal y disfunción cerebral global, que se manifiestan como cefaleas, confusión, vómitos, convulsiones y, en ocasiones, coma. Es esencial proporcionar una intervención terapéutica rápida para reducir la presión sanguínea. El estudio post mórtem puede revelar edema cerebral, con o sin herniación transtentorial o amigdalina. Microscópicamente pueden verse petequias y necrosis fibrinoide de las arteriolas en las sustancias gris y blanca.

Vasculitis

Los procesos inflamatorios que afectan a los vasos sanguíneos pueden comprometer el flujo sanguíneo y causar disfunción o infarto cerebral. En el pasado, la arteritis infecciosa de vasos pequeños y grandes se diagnosticaba, principalmente, en relación con la sífilis y la tuberculosis, pero en la actualidad se debe, sobre todo, a infecciones oportunistas (como aspergilosis, herpes zóster o CMV) que se asocian a inmunodepresión. Algunas formas sistémicas de vasculitis, como la panarteritis nudosa, pueden afectar a los vasos cerebrales y provocar infartos aislados o múltiples. La *vasculitis primaria del SNC* es una forma de vasculitis que afecta a múltiples vasos parenquimatosos y subaracnoideos de calibre pequeño o mediano, y que se caracteriza por inflamación crónica, células gigantes multinucleadas (con o sin formación de granuloma) y destrucción de las paredes del vaso. Las personas afectadas presentan encefalopatía difusa, a menudo con disfunción cognitiva. El tratamiento consiste en fármacos inmunodepresores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

RESUMEN

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

- *Accidente cerebrovascular* es el término clínico que se utiliza para definir un defecto neurológico de inicio agudo que se produce como consecuencia de lesiones vasculares hemorrágicas u obstructivas.
- El infarto cerebral se produce después de la pérdida de la irrigación de sangre y puede ser diseminado o focal. Puede afectar a las regiones con el aporte vascular menos protegido (infartos de la zona marginal).
- Los infartos cerebrales focales son de origen embólico con mayor frecuencia. Un infarto no hemorrágico puede convertirse en hemorrágico con la disolución posterior de la embolia y la reperfusión consecuente.
- Las hemorragias intraparenquimatosas primarias habitualmente se deben a hipertensión (principalmente en la sustancia blanca, en la gris profunda o en el contenido de la fosa posterior) o a angiopatía amiloide cerebral (corteza cerebral).
- La hemorragia subaracnoidea espontánea suele ser secundaria a una anomalía estructural vascular, como un aneurisma o una malformación arteriovenosa.

TRAUMATISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los traumatismos del cerebro y de la médula espinal son una causa importante de muerte y discapacidad. La intensidad y la localización de la lesión determinan el pronóstico: una lesión de varios centímetros cúbicos de parénquima cerebral puede ser clínicamente silente (si afecta al lóbulo frontal), gravemente incapacitante (si afecta a la médula espinal) o mortal (si afecta al tronco del encéfalo).

Un golpe en la cabeza puede ser *penetrante* o *cerrado* y causar una lesión *abierta* o *cerrada*. La magnitud y la distribución de las lesiones cerebrales traumáticas dependen de la forma del objeto que cause el traumatismo, de la fuerza del impacto y de si la cabeza estaba en movimiento en el momento de la lesión. El daño cerebral grave puede producirse en ausencia de signos externos de lesión craneal y, al contrario, las laceraciones importantes e incluso las fracturas de cráneo no indican necesariamente que haya un daño en el cerebro subyacente. Cuando el cerebro sufre daños, las lesiones pueden afectar al parénquima, a la vasculatura o a ambos.

Lesiones parenquimatosas traumáticas

Cuando un objeto impacta en la cabeza se pueden producir lesiones cerebrales en el lugar del impacto *–lesión por el golpe–* o en el lado opuesto al del impacto, en el otro lado del cerebro *–lesión por contragolpe–*. Ambas lesiones son contusiones, con un aspecto macroscópico y microscópico equiparables. La *contusión* se debe al desplazamiento rápido de un tejido, a la rotura de los canales vasculares con la hemorragia consecuente, a una lesión tisular y al edema. Al estar más cerca del cráneo, las crestas de las circunvoluciones son las partes del cerebro más sensibles a sufrir una lesión traumática. Las contusiones son frecuentes en las regiones del cerebro que se encuentran bajo las superficies interiores más ásperas e irregulares de la

booksmedicos.org

caja craneal, como las regiones orbitofrontales y las puntas del lóbulo temporal. La penetración en el cerebro de un proyectil, como una bala o un fragmento del cráneo tras una fractura, provoca una laceración con desgarro del tejido, rotura vascular y hemorragia.

MORFOLOGÍA

Las contusiones son lesiones con forma de cuña cuya base más ancha se encuentra más cerca del punto del impacto (fig. 23.12A). Pocas horas después de la lesión, la sangre fluye desde el tejido afectado, cubriendo toda la corteza cerebral, y la extravasación llega hasta la sustancia blanca y los espacios subaracnoideos. Los efectos funcionales se ven antes, ya que los signos morfológicos de la lesión neuronal (picnosis nuclear, citoplasma eosinófilo y desintegración celular) tardan unas 24 h en aparecer. La respuesta inflamatoria al tejido lesionado sigue su curso habitual y la llegada de los neutrófilos precede a la aparición de los macrófagos. Al contrario de lo que sucede en las lesiones isquémicas, en las que la capa superficial de la corteza puede estar conservada, el traumatismo afecta más gravemente a las capas superficiales.

Las lesiones traumáticas antiguas aparecen típicamente como parches pardo-amarillentos deprimidos y retraídos, que afectan a las crestas de las circunvoluciones (fig. 23.12B). Estas lesiones muestran gliosis y macrófagos cargados de hemosiderina residuales.

Aunque las contusiones son más fáciles de ver, un traumatismo también puede causar lesiones más sutiles, pero más extensas, en los axones cerebrales (lo que se denomina **lesión axónica difusa**), en ocasiones con consecuencias extremadamente graves. El desplazamiento de una región del cerebro en relación con otras parece alterar la integridad y la función de los axones. Incluso en ausencia de un impacto, la aceleración angular puede causar por sí misma una lesión axónica, así como hemorragias. Hasta el 50% de los pacientes que entran en coma poco después de un traumatismo podrían presentar daños en la sustancia blanca y una lesión axónica difusa, habitualmente como tumefacciones axónicas que aparecen a las pocas horas de la lesión.

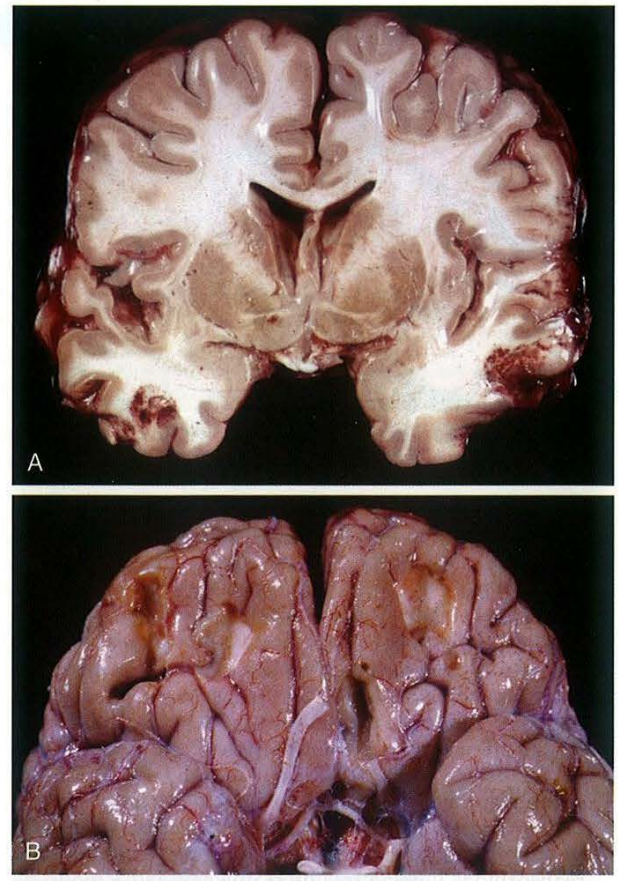


Figura 23.12 Traumatismo cerebral. (A) Se observan contusiones agudas en ambos lóbulos temporales, con áreas de hemorragia y lesiones tisulares. (B) Se aprecian contusiones antiguas, definidas por la coloración amarilla, en la superficie inferior frontal de este cerebro.

La *conmoción* alude a una alteración reversible de la función cerebral, asociada o no a pérdida de conciencia, que se produce después de un traumatismo craneal. La disfunción neurológica transitoria característica incluye pérdida de conciencia, parada respiratoria temporal y pérdida de reflejos. La recuperación neurológica es la normal, aunque persiste cierta amnesia del episodio. Se desconoce la patogenia de esta súbita interrupción de la actividad nerviosa, pero los episodios de conmoción repetidos pueden provocar una deficiencia neurológica grave y persistente, que incluye trastornos cognitivos, parkinsonismo y otras alteraciones con desarrollo tardío de procesos neurodegenerativos. Inicialmente descrita en boxeadores *(demencia pugilística)*, actualmente se sabe que aparece en múltiples contextos distintos, como en los deportistas que practican deportes de contacto. Este síndrome se llama *encefalopatía traumática crónica* y se caracteriza por la acumulación de ovillos en la corteza cerebral y otras regiones del encéfalo (v. «Enfermedades neurodegenerativas», más adelante).

Lesiones vasculares traumáticas

Un traumatismo en el SNC a menudo daña directamente las paredes de los vasos, con lo que provoca hemorragias (tabla 23.1). En función del vaso afectado, las hemorragias serán *epidurales, subdurales, subaracnoideas* o *intraparenquimatosas* (fig. 23.13A) y se presentarán aisladas o en combinaciones. Las hemorragias subaracnoideas e intraparenquimatosas se presentan, principalmente, en el lugar de las contusiones y laceraciones.

Hematoma epidural

Los vasos de la duramadre –especialmente, la arteria meníngea media– son vulnerables a una lesión traumática. En los lactantes, el desplazamiento traumático de un cráneo que se deforma con facilidad puede desgarrar un vaso, incluso en ausencia de una fractura de cráneo. Por el contrario, los desgarros que afectan a los vasos de la duramadre se relacionan casi siempre con fracturas de cráneo en niños mayores y adultos. Cuando se desgarra un vaso, se acumula sangre por la presión arterial, que diseca la duramadre de la superficie interna del cráneo a la que está unida de forma estrecha (fig. 23.13B), ocasionando así un hematoma que comprime la superficie cerebral. Clínicamente, los pacientes pueden estar lúcidos durante las horas siguientes al traumatismo antes de desarrollar signos neurológicos. El hematoma epidural se puede expandir con rapidez y constituye una urgencia neuroquirúrgica, dado que tiene que ser drenado y reparado con prontitud para evitar un desenlace mortal.

Hematoma subdural

El movimiento rápido del cerebro durante un traumatismo puede desgarrar las venas emisarias que se extienden desde los hemisferios cerebrales a través de los espacios

booksmedicos.org

Tabla 23.1 Patrones de lesión vascular en el sistema nervioso central

Localización	Etiología	Rasgos adicionales
Espacio epidural	Traumatismo	Se suele asociar a una fractura craneal (en adultos); síntomas neurológicos rápidamente evolutivos que suelen necesitar intervención
Espacio subdural	Traumatismo	Puede ser un traumatismo leve; síntomas neurológicos de lenta evolución, a menudo retrasados en relación con el momento de la lesión
Espacio subaracnoideo	Malformaciones vasculares (malformación arteriovenosa o aneurisma)	Aparición súbita de cefalea intensa, a menudo con deterioro neurológico rápido; pueden aparecer lesiones secundarias por vasoespasmo
	Traumatismo	Se asocia típicamente a una contusión subyacente
Intraparenquimatosa	Traumatismo (contusión)	Afectación selectiva de las crestas de las circunvoluciones donde el encéfalo contacta con el cráneo (puntas frontal y temporal, superficie orbitofrontal)
	Evolución a la hemorragia de un infarto isquémico	Hemorragias petequiales en áreas de isquemia cerebral previa, en general a lo largo de las ondulaciones corticales
	Angiopatía amiloide cerebral	Hemorragia «lobular», que afecta a la corteza cerebral, a menudo con extensión al espacio subaracnoideo
	Hipertensión	Centrada en la sustancia blanca profunda, el tálamo, los ganglios basales o el tronco del encéfalo; puede alcanzar el sistema ventricular
	Tumores (primarios o metastásicos)	Asociada a gliomas de alto grado o determinadas metástasis (melanoma, coriocarcinoma, carcinoma de células renales)

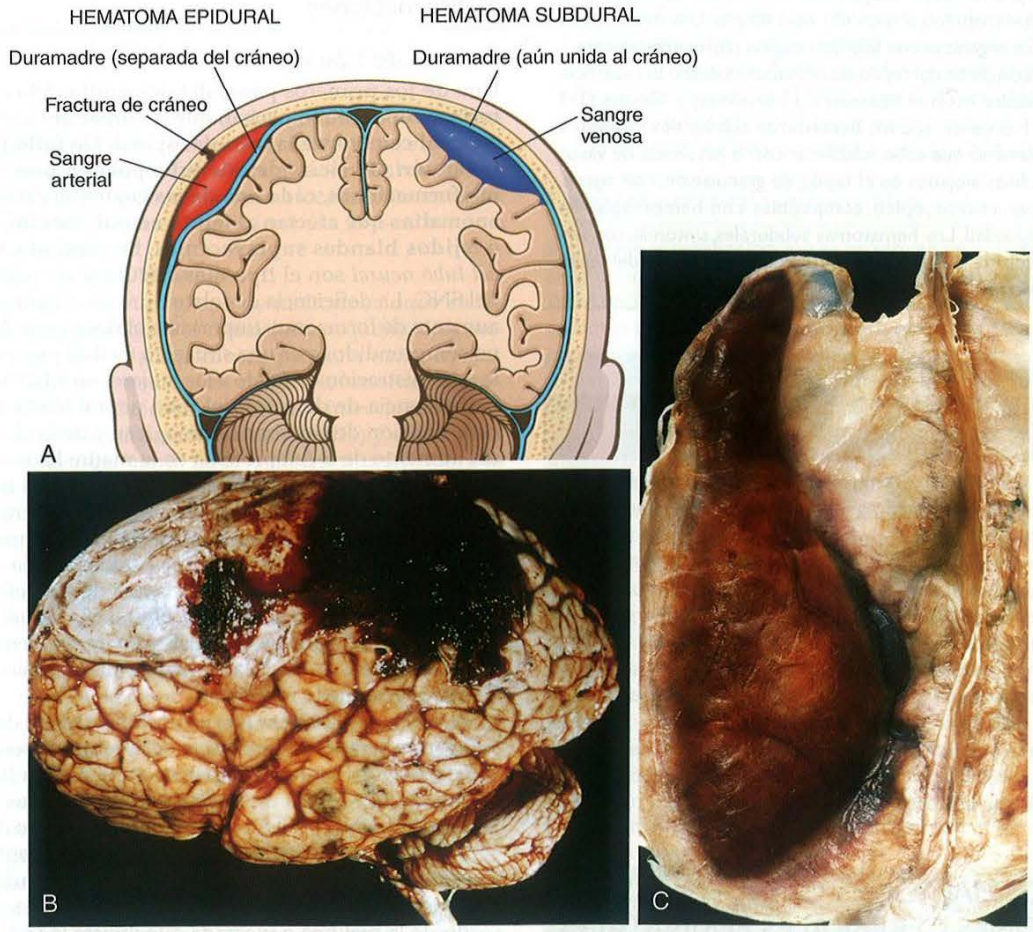


Figura 23.13 Hemorragias intracraneales traumáticas. (A) Hematoma epidural *(izquierda)* en el que la rotura de una arteria meníngea, normalmente asociada a una fractura de cráneo, ha provocado la acumulación de sangre arterial entre la duramadre y el cráneo. En un hematoma subdural *(derecha)*, el daño producido a las venas emisarias entre el cerebro y el seno sagital superior ha causado la acumulación de sangre entre las dos capas de la duramadre. (B) Hematoma epidural que cubre una porción de la duramadre. (C) Hematoma subdural grande en organización, unido a la duramadre. *(B, por cortesía del difunto Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

subaracnoideo y subdural hacia los senos de la duramadre. Su rotura provoca la hemorragia en el espacio subdural. Dado que la capa interna de la duramadre es bastante delgada y se encuentra en estrecha proximidad de la aracnoides, la sangre parece localizarse entre la duramadre y la aracnoides, cuando en realidad está situada entre las dos capas de la duramadre. En los pacientes con atrofia cerebral, las venas emisarias se han estirado y el cerebro cuenta con más espacio en el que moverse, lo que explica la mayor tasa de hematomas subdurales en los ancianos. Los lactantes también son susceptibles de presentar hematomas subdurales porque sus venas emisarias tienen paredes más finas.

Los hematomas subdurales habitualmente se manifiestan en las primeras 48 h siguientes a la lesión. Son más frecuentes en las caras laterales de los hemisferios cerebrales y pueden ser bilaterales. Los signos neurológicos son atribuibles a la presión ejercida sobre el cerebro adyacente. Normalmente, los síntomas no son localizadores y consisten en cefalea, confusión y deterioro neurológico lentamente progresivo.

MORFOLOGÍA

El hematoma subdural agudo aparece como una colección de sangre coagulada reciente que sigue el perfil de la superficie cerebral, sin extenderse hacia la zona profunda de los surcos (fig. 23.13C). El cerebro subyacente se muestra aplanado y el espacio subaracnoideo a menudo está limpio. Los hematomas subdurales se organizan con lisis del coágulo (aproximadamente 1 semana), crecimiento del tejido de granulación desde la superficie de la duramadre hacia el hematoma (2 semanas) y fibrosis (1-3 meses). Es frecuente que los hematomas subdurales vuelvan a sangrar, fenómeno que cabe relacionar con la presencia de vasos de paredes finas alojados en el tejido de granulación, con signos, en el examen microscópico, compatibles con hemorragias de distinta antigüedad. Los hematomas subdurales sintomáticos son tratados mediante la extracción quirúrgica de la sangre y del tejido reactivo asociado.

RESUMEN

TRAUMATISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- La lesión física del cerebro puede producirse cuando el interior del cráneo entra en contacto mediante una fuerza enérgica con el cerebro.
- En un traumatismo cerrado, pueden producirse lesiones cerebrales tanto en el punto de contacto original (lesión por el golpe) como en el lado opuesto del cerebro (lesión por contragolpe), debido a su impacto con el cráneo.
- El desplazamiento rápido de la cabeza y el cerebro puede desgarrar los axones (lesión axónica difusa) y, a menudo, causa defectos neurológicos graves e irreversibles.
- El desgarro traumático de los vasos produce un hematoma epidural, subdural o intraparenquimatoso según la localización o también una hemorragia subaracnoidea.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y LESIONES CEREBRALES PERINATALES

Se calcula que la incidencia de malformaciones en el SNC, que son causa de retraso mental, parálisis cerebral o defectos del tubo neural, es del 1-2%. Las malformaciones del cerebro son más frecuentes en caso de defectos congénitos múltiples. Las agresiones producidas en el período prenatal o perinatal pueden interferir en el desarrollo normal del SNC o pueden causar daño tisular. El momento de aparición de una lesión durante la gestación determina el patrón de malformación, de forma que los acontecimientos más tempranos se asocian a los fenotipos más graves. Las mutaciones que afectan a los genes que regulan la diferenciación, la maduración o la comunicación intercelular de las neuronas o las células de la glía pueden causar malformaciones o disfunciones del SNC. Además, hay varios agentes químicos e infecciosos que poseen efectos teratógenos.

Algunos trastornos del desarrollo provocan una disfunción neuronal grave en ausencia de alteraciones morfológicas. Recientemente se han definido las bases genéticas de varias formas de *autismo*. Muchos de los genes implicados contribuyen al desarrollo o mantenimiento de conexiones sinápticas. De igual modo, el *síndrome de Rett* es un trastorno dominante ligado al cromosoma X que se asocia a mutaciones en el gen que codifica un regulador de las modificaciones epigénicas de la cromatina. El desarrollo de las niñas afectadas es normal en un primer momento, pero los defectos neurológicos que afectan a la capacidad cognitiva y al movimiento se presentan hacia el primer o segundo año de vida.

Malformaciones

Defectos del tubo neural

Uno de los primeros pasos del desarrollo del cerebro es la formación del tubo neural, que da lugar al sistema ventricular, al cerebro y a la médula espinal. **Un fallo parcial o la inversión del cierre de este tubo pueden provocar varias malformaciones, cada una de las cuales se caracteriza por anomalías que afectan al tejido neural, meninges y hueso o tejidos blandos suprayacentes.** En conjunto, los *defectos del tubo neural* son el tipo más frecuente de malformación del SNC. La deficiencia de folato durante el primer trimestre aumenta de forma muy importante el riesgo por mecanismos no comprendidos y es una situación fácil de prevenir, porque la administración de folato a las mujeres en edad fértil reduce la incidencia de defectos del tubo neural hasta un 70%. La combinación de pruebas radiológicas y detección selectiva del aumento de α-fetoproteína en la madre ha incrementado la detección selectiva de las malformaciones del tubo neural.

Entre los defectos del tubo neural se encuentran:

- Los defectos más frecuentes afectan al extremo posterior del tubo neural, a partir del cual se forma la médula espinal. Los mismos pueden variar desde defectos óseos asintomáticos *(espina bífida oculta)* hasta *espina bífida*, una malformación grave que consiste en un segmento desorganizado plano de médula espinal asociado a una excrecencia meníngea que lo reviste.
- El *mielomeningocele* es una extensión de tejido del SNC que aparece a través de un defecto de la columna vertebral, que, con mayor frecuencia, aparece en la región lumbosacra (fig. 23.14). Los pacientes presentan defectos motores y sensitivos de los miembros inferiores, así como dificultades con el control intestinal y vesical. Los problemas clínicos derivan de un segmento anómalo de la médula espinal y, a menudo, se complican por infecciones que se extienden desde la piel fina o ulcerada que reviste la lesión.
- La *anencefalia* es una malformación del extremo anterior del tubo neural, que determina ausencia de formación del prosencéfalo y la parte superior del cráneo. Pueden encontrarse estructuras de la fosa posterior en número variable.

booksmedicos.org

Figura 23.14 Mielomeningocele. En la estructura a modo de quiste, visibles inmediatamente por encima de las nalgas, se encuentran las meninges y el parénquima de la médula espinal.

- El *encefalocele* es un divertículo de tejido del SNC malformado que se extiende a través de un defecto en el cráneo. Con mayor frecuencia afecta a la región occipital o a la fosa posterior. Cuando se presenta en una localización anterior, el tejido cerebral se puede extender hasta los senos.

Malformaciones del prosencéfalo

La *microcefalia* describe un grupo de malformaciones en las que el volumen del encéfalo es demasiado pequeño; en general, se asocian también a una cabeza pequeña *(microcefalia)*. Se asocia a múltiples trastornos, como alteraciones cromosómicas, síndrome del alcoholismo fetal e infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el del Zika adquiridas dentro del útero. La característica unificadora es una menor formación de neuronas destinadas a la corteza cerebral. Durante los primeros estadios de desarrollo del cerebro, cuando las células progenitoras proliferan en la zona ventricular subependimaria, el equilibrio que tiene que haber entre las células que abandonan la población de células progenitoras formar la corteza y las que quedan en la reserva de células que esperan su turno para proliferar afecta al número global de neuronas y células de la glía que se generan. La producción de neuronas maduras será inadecuada si son demasiadas las células que abandonan prematuramente la reserva de células proliferativas, lo que hará que el cerebro sea pequeño. La *megaloencefalia,* un volumen encefálico muy elevado que siempre se acompaña de una cabeza grande, es mucho menos frecuente y se asocia principalmente a algunos trastornos genéticos poco frecuentes.

La alteración de la migración y la diferenciación neuronal durante el desarrollo puede determinar trastornos en la formación de las circunvoluciones y la arquitectura normal, que a menudo se traducen en que las neuronas acaban localizadas en un sitio equivocado. Las mutaciones de distintos genes que controlan la migración provocan diversas malformaciones. Un ejemplo representativo es la *holoprosencefalia,* caracterizada por la alteración de las estructuras normales de la línea media. En las formas leves se observa ausencia de los bulbos olfatorios y estructuras relacionadas *(arrinencefalia)*. En las variantes más graves, el encéfalo no se divide en hemisferios o lóbulos y pueden existir defectos de la línea media, como ciclopía. Las causas genéticas mejor conocidas incluyen mutaciones adquiridas o hereditarias con pérdida de función de los componentes de la vía de transmisión de señales Hedgehog.

Otros ejemplos son pérdida de las circunvoluciones, que puede ser completa (lisencefalia) o parcial, y aumento del número de circunvoluciones de forma irregular (polimicrogiria).

Anomalías de la fosa posterior

Las malformaciones más frecuentes de esta región del cerebro dan lugar a la ubicación anómala o a la ausencia de porciones del cerebelo.

- En la *malformación de Arnold-Chiari* (malformación de Chiari de tipo II) se combina una fosa posterior pequeña con un cerebro deforme en la línea media y la extensión hacia abajo del vermis a través del agujero magno. Habitualmente, también hay hidrocefalia y mielomeningocele lumbar.
- La *malformación de Chiari de tipo I,* mucho más leve, presenta amígdalas cerebelosas de inserción baja que se extienden a través del agujero magno, donde el exceso de tejido da lugar a una obstrucción parcial del flujo de LCR y a la compresión del bulbo raquídeo, con síntomas de cefalea o defectos de pares craneales, que a menudo solo se manifiestan en la vida adulta. Los síntomas pueden mejorar con cirugía.
- La *malformación de Dandy-Walker* se caracteriza por el aumento de tamaño de la fosa posterior, la ausencia de vermis cerebeloso y un quiste grande en la línea media.

Lesiones cerebrales perinatales

Las lesiones cerebrales que se producen en el período perinatal son una causa importante de discapacidad neurológica en la infancia. El término *parálisis cerebral* se aplica a los defectos motores neurológicos no progresivos que se caracterizan por espasticidad, distonía, ataxia o atetosis y paresia, atribuibles a una lesión que se produce durante los períodos prenatal y perinatal. Los signos y síntomas pueden no ser evidentes en el momento del nacimiento y solo se manifiestan más tarde, mucho después del episodio causante.

Los dos tipos principales de lesión que se producen en el período perinatal son hemorragias e infartos. Difieren de otras lesiones similares en los demás aspectos en adultos por su localización y por las reacciones tisulares que provocan. En los lactantes prematuros se aprecia un aumento de riesgo de *hemorragia intraparenquimatosa* dentro de la matriz germinal y, en la mayoría de los casos, la misma es adyacente al asta anterior del ventrículo lateral. Las hemorragias se pueden extender hacia el sistema ventricular y, desde allí, al espacio subaracnoideo y, en ocasiones, causar hidrocefalia. Pueden producirse infartos en la sustancia blanca periventricular supratentorial *(leucomalacia periventricular)*, especialmente en los lactantes prematuros. Los residuos de esos infartos son unas placas calcáreas amarillas, que se corresponden con regiones delimitadas de necrosis y calcificación distrófica de la sustancia blanca (fig. 23.15). Cuando estos infartos son suficientemente intensos como para afectar a las sustancias gris y blanca, se pueden desarrollar lesiones quísticas grandes en todos los hemisferios, una afección que se denomina *encefalopatía multiquística.*

Algunas infecciones, que pueden adquirirse a través de la placenta o durante el parto, muestran tendencia a ocasionar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

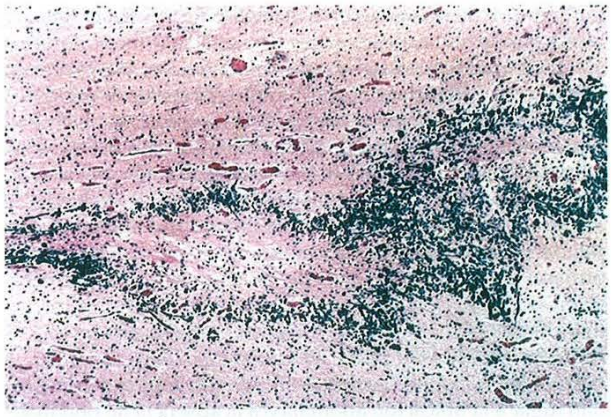


Figura 23.15 Lesiones cerebrales perinatales. Esta muestra de un paciente con leucomalacia periventricular contiene un foco central de necrosis de la sustancia blanca con un borde periférico de prolongaciones axónicas mineralizadas.

lesiones cerebrales destructivas. Los agentes de este grupo (que se suelen denominar *TORCH*) incluyen toxoplasmosis y CMV, que pueden producir calcificaciones parenquimatosas junto con la lesión tisular. Estas alteraciones se comentan de forma detallada más adelante.

RESUMEN

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y LESIONES CEREBRALES PERINATALES

- Las malformaciones del cerebro pueden producirse debido a factores genéticos o agresiones externas.
- El momento del desarrollo y la localización de la lesión determinan su patrón y sus características.
- Varias malformaciones se producen por un fallo en el cierre del tubo neural, formación inadecuada de estructuras neurales y alteraciones de la migración neuronal.
- Las lesiones cerebrales perinatales adoptan dos formas principales: 1) hemorragia, a menudo, en la región de la matriz germinal con riesgo de extensión hacia el sistema ventricular, y 2) infartos isquémicos, que provocan leucomalacia periventricular.
- Algunas infecciones pueden afectar al encéfalo durante el desarrollo con la consiguiente destrucción tisular y secuelas neurológicas.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

El cerebro y sus cubiertas pueden albergar infecciones. Algunos agentes infecciosos tienen predilección relativa o absoluta por el sistema nervioso (p. ej., rabia), mientras que otros pueden afectar a muchos otros órganos además del cerebro (p. ej., *Staphylococcus aureus*). El daño del tejido nervioso puede ser consecuencia de una lesión directa de las neuronas o células de la glía por el agente infeccioso o las toxinas microbianas, o bien de la respuesta inmunitaria del huésped.

Los agentes infecciosos pueden alcanzar el sistema nervioso a través de varias vías:

- La *diseminación hematógena* a través del aporte de sangre arterial es la forma de entrada más frecuente. También puede haber diseminación venosa retrógrada, a través de las anastomosis entre las venas de la cara y los senos venosos del cráneo.
- La *implantación directa* de los microorganismos se debe casi de forma constante a un traumatismo abierto o penetrante; algunos casos infrecuentes son yatrógenos, como sucede cuando los microorganismos se introducen a través de la aguja de punción lumbar o en un campo quirúrgico.
- La *extensión local* puede producirse con infecciones del cráneo o de la columna vertebral. Proceden de los senos aéreos, principalmente, mastoideo o frontal, de dientes infectados, de osteomielitis craneal o vertebral, y de malformaciones congénitas, como el mielomeningocele.
- Los *nervios periféricos* también pueden servir como vía de entrada de algunos patógenos –en particular, virus como el de la rabia y el del herpes zóster–.

Los mecanismos básicos de las lesiones causadas por agentes infecciosos se analizan en el capítulo 9, pero a continuación se abordan aquellas infecciones específicas del sistema nervioso central (tabla 23.2).

Infecciones epidurales y subdurales

Los espacios epidural y subdural pueden verse afectados por infecciones bacterianas o micóticas, normalmente como consecuencia de la diseminación local directa. Los *abscesos epidurales* se originan en focos adyacentes de infección, como sinusitis u osteomielitis. Cuando los abscesos se producen en el espacio epidural de la columna, pueden causar compresión de la médula espinal y constituyen una urgencia neuroquirúrgica. Las infecciones de cráneo o senos aéreos también se pueden diseminar hacia el espacio subdural y producir un *empiema subdural*. Los espacios aracnoideos y subaracnoideos subyacentes no suelen estar afectados, pero un empiema subdural grande puede producir un efecto de masa. Además, puede desarrollarse tromboflebitis en las venas emisarias que cruzan el espacio subdural y dar lugar a oclusión venosa e infarto cerebral. La mayoría de los pacientes presentan fiebre, cefalea y rigidez de cuello, y sin tratamiento pueden desarrollar signos neurológicos focales que orientan sobre el lugar de la infección, obnubilación y coma. Con tratamiento, incluido el drenaje quirúrgico, se produce la resolución del empiema desde el lado de la duramadre. Si la resolución es completa, una duramadre engrosada puede ser el único hallazgo residual. Con el tratamiento oportuno, habitualmente se consigue la recuperación completa.

Meningitis

La *meningitis* es un proceso inflamatorio que afecta a las leptomeninges dentro del espacio subaracnoideo. Si la infección se disemina en el cerebro subyacente, se denomina *meningoencefalitis*. Estos términos se emplean también en contextos no infecciosos, como la *meningitis química*, una respuesta a los irritantes no bacterianos, como restos de un quiste de inclusión epidérmica roto, y la *meningitis carcinomatosa*, que es la extensión de células cancerosas metastásicas al espacio subaracnoideo.

La meningitis infecciosa se clasifica, en términos generales, en *piógena aguda* (normalmente, bacteriana), *aséptica* (con frecuencia, vírica) y *crónica* (generalmente, por tuberculosis, espiroquetas u hongos). El estudio del LCR a menudo es útil para distinguir entre las distintas causas de la meningitis.

booksmedicos.org

Tabla 23.2 Infecciones frecuentes en el sistema nervioso central

Tipo de infección	Síndrome clínico	Microorganismos causales habituales
Infecciones bacterianas		
Meningitis	Meningitis piógenas agudas	*Escherichia coli* o estreptococos del grupo B (lactantes) *Neisseria meningitidis* (adultos jóvenes) *Streptococcus pneumoniae* o *Listeria monocytogenes* (adultos mayores)
	Meningitis crónicas	*Mycobacterium tuberculosis*
Infecciones localizadas	Absceso	Estreptococos y estafilococos
	Empiema	Polimicrobianas (estafilococos, anaerobios gramnegativos)
Infecciones víricas		
Meningitis	Meningitis aguda aséptica	Enterovirus Sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda) Especies de gripe Virus de la coriomeningitis linfocítica
Encefalitis	Síndromes encefalíticos	Herpes simple (VHS-1, VHS-2) Citomegalovirus Virus de la inmunodeficiencia humana Poliomavirus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
	Encefalitis transmitidas por artrópodos	Virus del Nilo occidental, otros arbovirus
Síndromes medulares y del tronco del encéfalo	Romboencefalitis Poliomielitis medular	Rabia Poliomielitis Virus del Nilo occidental
Rickettsias, espiroquetas y hongos		
Síndromes meningíticos	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*
	Neurosífilis	*Treponema pallidum*
	Enfermedad de Lyme (neuroborreliosis)	*Borrelia burgdorferi*
	Meningitis micótica	*Cryptococcus neoformans* *Candida albicans*
Protozoos y metazoos		
Síndromes meningíticos	Paludismo cerebral Encefalitis amebiana	*Plasmodium falciparum* Especies de *Naegleria*
Infecciones localizadas	Toxoplasmosis Cisticercosis	*Toxoplasma gondii* *Taenia solium*

Meningitis piógena aguda (meningitis bacteriana)

Las causas más probables de la meningitis bacteriana varían con la edad del paciente. En los recién nacidos, los microorganismos más habituales son *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B. En adolescentes y adultos jóvenes, *Neisseria meningitidis* es el patógeno más frecuente; y en los ancianos, destacan *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*. En todas las edades, los pacientes habitualmente muestran signos sistémicos de infección junto con irritación meníngea y deterioro neurológico, con cefalea, fotofobia, irritabilidad, obnubilación de conciencia y rigidez de nuca. La punción lumbar muestra el aumento de la presión, y el estudio del LCR, neutrófilos abundantes, elevación de las concentraciones de proteínas y disminución de las de glucosa. La meningitis piógena no tratada a menudo resulta mortal, pero la mayoría de los pacientes pueden salvarse si se realiza un correcto diagnóstico y se administran antibióticos.

MORFOLOGÍA

En la meningitis aguda es evidente el exudado dentro de las leptomeninges, en la superficie del cerebro (fig. 23.16A). Los vasos meníngeos están ingurgitados y son prominentes y se reconocen trayectos de pus que se extienden a lo largo de los vasos. El estudio microscópico revela neutrófilos que ocupan todo el espacio subaracnoideo o, en casos menos graves, quedan limitados a las regiones adyacentes a los vasos leptomeníngeos. En la meningitis no tratada, la tinción de Gram puede identificar una cantidad variable de microorganismos responsables. La afectación grave de las venas leptomeníngeas (flebitis) puede determinar la oclusión venosa con infarto hemorrágico del encéfalo subyacente. Cuando la meningitis es fulminante, los microorganismos y las células inflamatorias asociadas pueden extenderse hacia la sustancia cerebral (encefalitis focal), con formación en ocasiones de abscesos, que se comentan más adelante (fig. 23.16B). También pueden extenderse a los ventrículos (ventriculitis). Si se trata de forma precoz y eficaz, la meningitis resuelta puede dejar pocas o nulas secuelas.

Meningitis aséptica (meningitis vírica)

El término *meningitis aséptica* es un término clínico para una enfermedad aguda con signos y síntomas meníngeos, que se considera de origen vírico. La evolución es menos fulminante que en la meningitis piógena y típicamente es autolimitada. A diferencia de lo que sucede en la meningitis piógena, el estudio del LCR muestra linfocitosis, un aumento moderado de las proteínas y una glucosa normal, pero no se cultivan bacterias. Aunque se sospeche una causa vírica de base, a menudo resulta difícil identificar virus en el cultivo y la serología; puede que la aplicación de técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos cambie nuestra percepción de estos casos. No existen hallazgos macroscópicos característicos, salvo edema cerebral, que puede aparecer solo en algunos casos. Al estudio microscópico, pueden no identificarse alteraciones o reconocerse un infiltrado linfocítico leptomeníngeo de leve a moderado.

Meningitis crónica

Varios patógenos, incluidas las micobacterias, algunas espiroquetas y hongos, causan meningitis crónica. Las infecciones por esos microorganismos también pueden afectar al parénquima cerebral.

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa suele manifestarse por signos y síntomas generalizados de cefalea, malestar, confusión mental y vómitos. El aumento de la celularidad en el LCR es solo moderado, con células mononucleares o una mezcla de células polimorfonucleares y mononucleares. La concentración de proteínas está elevada, a menudo llamativamente, y el contenido de glucosa suele estar algo reducido o es normal. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* también puede provocar la aparición de una masa intraparenquimatosa bien delimitada *(tuberculoma)*, que se puede asociar a meningitis. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

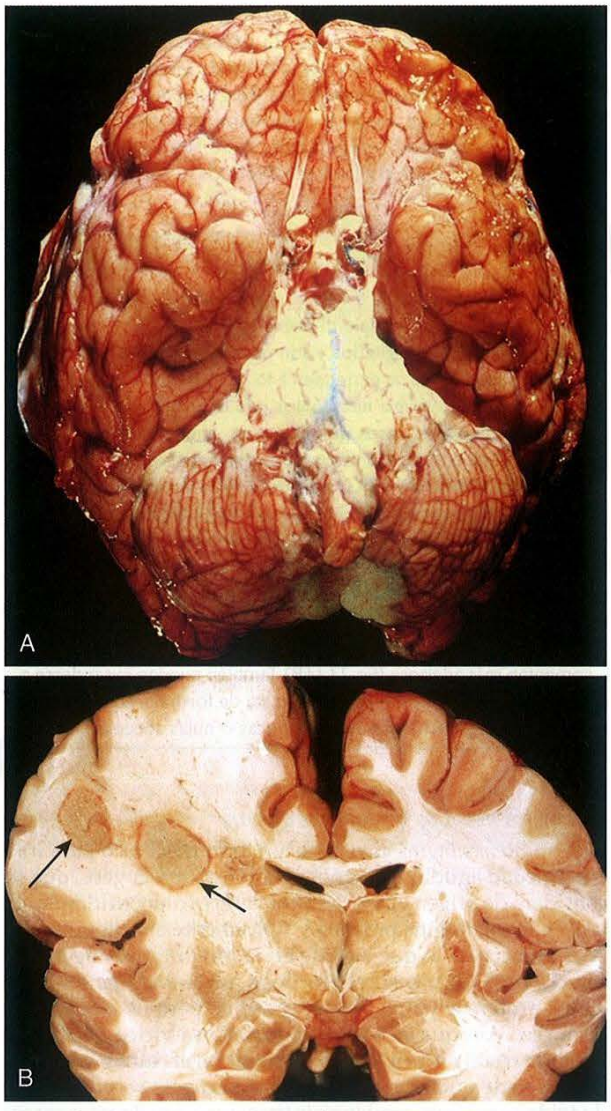


Figura 23.16 Infecciones bacterianas. (A) Meningitis piógena. Una capa gruesa de exudado supurado cubre el tronco del encéfalo y el cerebelo, y engrosa las leptomeninges. (B) Abscesos cerebrales en la sustancia blanca del lóbulo frontal *(flechas). (A, tomado de Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis.* N Engl J Med *333:364, 1994. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)*

meningitis tuberculosa produce fibrosis aracnoidea e hidrocefalia por alteración en la reabsorción del LCR.

Infecciones por espiroquetas

La *neurosífilis*, un estadio terciario de la sífilis, se produce en un 10% de los pacientes con una infección por *Treponema pallidum* no tratados. La infección por el VIH aumenta el riesgo de sufrir una neurosífilis y la enfermedad suele ser más agresiva en estos casos. Existen varios patrones de afectación del SNC en la sífilis, que pueden aparecer solos o combinados.

- La *neurosífilis meningovascular* es una meningitis crónica que suele afectar a la base del cerebro y a menudo cursa con endoarteritis obliterante con células plasmáticas y linfocitos abundantes.
- La *neurosífilis parética* se produce por una afectación parenquimatosa por espiroquetas y se asocia a pérdida de neuronas y marcada proliferación de células gliales. En la clínica, esta variante de la enfermedad causa la pérdida progresiva e insidiosa de funciones físicas y mentales, alteraciones del estado de ánimo (incluido delirio de grandeza) y, finalmente, una demencia grave.
- La *tabes dorsal* se produce como consecuencia del daño que sufren los nervios sensitivos de las raíces dorsales. Las consecuencias son el deterioro del sentido postural articular y ataxia, la pérdida de la sensación dolorosa, que causa daños en la piel y en las articulaciones *(articulaciones de Charcot)*, otras alteraciones sensitivas, en particular los característicos «dolores fulgurantes», y la ausencia de los reflejos tendinosos profundos.

La *neuroborreliosis* representa la afectación del sistema nervioso por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, el patógeno de la enfermedad de Lyme. Los signos y síntomas neurológicos que provoca son muy variados y comprenden meningitis aséptica, parálisis del nervio facial, encefalopatía leve y polineuropatías.

Meningitis micóticas

Las infecciones micóticas del sistema nervioso pueden ocasionar una meningitis crónica y, al igual que sucede con otros patógenos, esto se puede asociar en ocasiones a una infección parenquimatosa. La inmunodepresión incrementa el riesgo de estas enfermedades, aunque no es un requisito para su desarrollo. Varios hongos patógenos producen enfermedad del SNC:

- *Cryptococcus neoformans* produce meningitis y meningoencefalitis, a menudo en presencia de inmunodepresión. Puede ser fulminante y mortal en tan solo 2 semanas o seguir una evolución indolente, en meses o años. El LCR puede contener pocas células, con proteínas abundantes y la tinción con tinta china permite ver las esporas mucoides encapsuladas. La extensión hacia el encéfalo sigue los vasos de los espacios de Virchow-Robin. Cuando los organismos proliferan, estos espacios se expanden y causan un aspecto en «burbujas de jabón» (fig. 23.17).
- *Histoplasma capsulatum* suele afectar al sistema nervioso en pacientes con infección diseminada. Aumenta el riesgo en personas infectadas por el VIH. La histoplasmosis produce típicamente una meningitis basal, con aumento de las proteínas en el LCR, leve reducción de la glucosa y ligera pleocitosis linfocítica. Pueden producirse lesiones parenquimatosas, que suelen seguir el camino de los microorganismos a lo largo de los espacios de Virchow-Robin.
- *Coccidioides immitis*, un hongo endémico de las regiones desérticas del suroeste americano, suele producir meningitis en personas con infección diseminada. El diagnóstico se establece analizando el LCR con los anticuerpos específicos. Sin tratamiento, la mortalidad de la meningitis por coccidioides es muy elevada.

Infecciones parenquimatosas

Toda la gama posible de patógenos infecciosos (desde virus hasta parásitos) puede infectar el cerebro, a menudo siguiendo patrones característicos. En general, las infecciones víricas son difusas, y las infecciones bacterianas (cuando no se asocian a meningitis), localizadas, mientras que otros microorganismos producen patrones mixtos. La afectación por cualquier agente es más generalizada en los huéspedes inmunodeprimidos.

booksmedicos.org

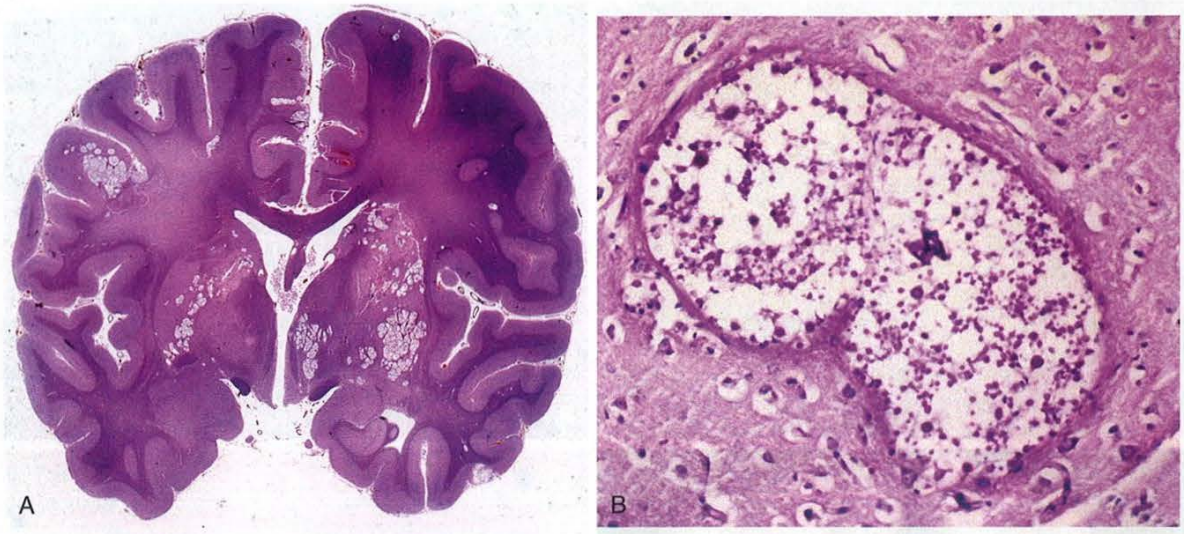


Figura 23.17 Infección por criptococos. (A) Corte del encéfalo completo que muestra numerosas áreas de destrucción tisular asociadas a la diseminación de los microorganismos hacia el espacio perivascular. (B) Con mayor aumento, se pueden reconocer los criptococos en estas lesiones.

Abscesos cerebrales

Los abscesos cerebrales se deben casi siempre a infecciones bacterianas. Pueden relacionarse con la implantación directa de microorganismos, la extensión local desde focos adyacentes (mastoiditis o sinusitis paranasal) o la diseminación hematógena (normalmente, desde una localización primaria en el corazón, los pulmones o los huesos distales, o después de una extracción dental). Entre las afecciones predisponentes se encuentran la *endocarditis bacteriana aguda,* desde la que se sueltan émbolos sépticos que pueden producir abscesos múltiples, una *cardiopatía congénita cianógena* asociada a un cortocircuito de derecha a izquierda y pérdida del filtro pulmonar para los microorganismos, y las *infecciones pulmonares crónicas,* como en las bronquiectasias, que constituyen una fuente de microbios que se diseminan por vía hematógena.

Los abscesos son lesiones delimitadas destructivas con necrosis central por licuefacción, que se rodea de un ribete de tejido de granulación vascularizado y fibrosis (v. fig. 23.16B). Por fuera de la cápsula fibrosa se encuentra una zona de gliosis reactiva. Los pacientes casi siempre debutan con deficiencias focales progresivas y signos generales por la hipertensión intracraneal. Aunque el recuento de leucocitos y las proteínas del LCR pueden estar aumentados, la punción lumbar tiene poca utilidad para el diagnóstico de los abscesos cerebrales, dado que los microorganismos se pueden cultivar con más facilidad en el drenaje directo del absceso. Además, cuando se produce un efecto masa significativo, la reducción de la presión del LCR lumbar tras la punción lumbar puede determinar la herniación en sentido descendente del contenido cerebral y el consiguiente deterioro neurológico. Puede identificarse o no una fuente local o sistémica de infección. El aumento de la presión intracraneal puede provocar una herniación del encéfalo mortal y la rotura del absceso puede originar una ventriculitis, meningitis y trombosis del seno venoso. La cirugía y los antibióticos permiten reducir la elevada mortalidad sin tratamiento y una intervención más precoz consigue el mejor pronóstico.

Encefalitis vírica

La encefalitis vírica es una infección parenquimatosa del cerebro que se asocia prácticamente en todos los casos a inflamación meníngea *(meningoencefalitis).* Aunque cada virus muestra diferentes patrones de lesión, las características histológicas más habituales son los infiltrados perivasculares y parenquimatosos de células mononucleares, nódulos de microglía y neuronofagia (fig. 23.18A,B). Algunos virus también pueden formar cuerpos de inclusión característicos.

El sistema nervioso es particularmente susceptible a determinados virus, como el de la rabia y los poliovirus. Algunos virus infectan tipos específicos de células dentro del SNC, mientras que otros afectan preferentemente a regiones particulares del cerebro (como la zona medial de los lóbulos temporales o el sistema límbico) que se encuentran en el camino de entrada del virus. La infección intrauterina por el virus tras la diseminación transplacentaria de la rubéola o el CMV puede ocasionar lesiones destructivas y el virus del Zika provoca alteraciones del desarrollo del encéfalo. Además de la infección directa del sistema nervioso, el SNC también puede resultar lesionado por los mecanismos inmunitarios que se desencadenan después de infecciones víricas sistémicas.

Arbovirus

Los *arbovirus* (virus transmitidos por artrópodos) son una causa importante de encefalitis epidémica, especialmente en las regiones tropicales del mundo, y pueden causar una morbilidad grave y una elevada mortalidad. Entre los tipos más frecuentes se encuentran las encefalitis equinas occidental y oriental, y el virus del Nilo occidental. Los pacientes desarrollan síntomas neurológicos generalizados, como convulsiones, confusión, delirio y estupor o coma, así como signos focales, como asimetría refleja y parálisis ocular. Normalmente, el LCR es incoloro, pero con una pequeña elevación de la presión y pleocitosis neutrófila precoz, que rápidamente se convierte en linfocitosis. La concentración de proteínas está elevada, pero la de la glucosa se encuentra en el rango de normalidad. Por tanto, el estudio del LCR permite diferenciar las infecciones víricas y bacterianas del SNC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

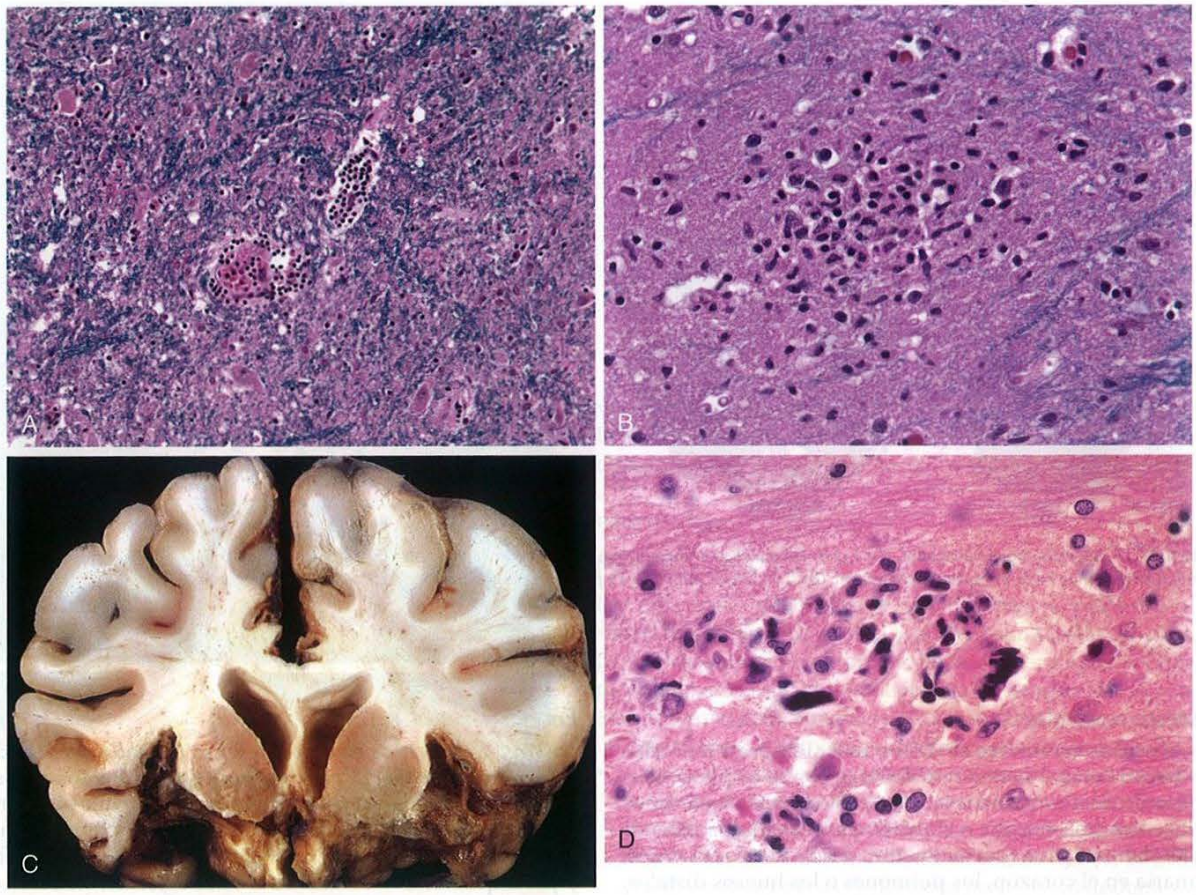


Figura 23.18 Infecciones víricas. (A y B) Entre los hallazgos característicos que se observan en muchas formas de meningitis vírica se encuentran un cúmulo perivascular de linfocitos (A) y nódulos de microglía (B). (C) Encefalitis herpética que muestra la destrucción extensa de los lóbulos frontal inferior y temporal anterior. (D) Encefalitis por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Obsérvese la acumulación de microglía que forma un nódulo de microglía con células gigantes multinucleadas. *(C, por cortesía del Dr. T.W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts.)*

MORFOLOGÍA

Las encefalitis por arbovirus producen un cuadro histopatológico similar. Típicamente, se aprecia meningoencefalitis linfocítica perivascular (en ocasiones, con neutrófilos) (v. fig. 23.18A). Se aprecian zonas multifocales de necrosis en las sustancias gris y blanca, a menudo asociadas a neuronofagia, o fagocitosis de los restos neuronales, así como colecciones localizadas de microglía que se conocen como **nódulos de microglía** (v. fig. 23.18B). En los casos graves puede haber vasculitis necrosante, con hemorragias focales asociadas.

MORFOLOGÍA

La encefalitis herpética comienza en las regiones inferior y medial de los lóbulos temporales y en las circunvoluciones orbitarias de los lóbulos frontales, donde es más intensa (fig. 23.18C). La infección es necrosante y, a menudo, hemorrágica en las regiones gravemente afectadas. Es normal encontrar infiltrados inflamatorios perivasculares e inclusiones eosinófilas intranucleares grandes producidas por el virus (cuerpos de Cowdry de tipo A) en las neuronas y en las células de la glía.

Virus del herpes

La encefalitis por el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) se presenta en todos los grupos de edad, aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Habitualmente, se manifiesta por alteraciones del estado de ánimo, de la memoria y del comportamiento, lo que refleja la afectación de los lóbulos frontal y temporal. En ocasiones, la encefalitis de repetición por el VHS-1 se asocia a mutaciones hereditarias que interfieren en la señalización del receptor de tipo *Toll* (en concreto, del TLR-3), que tiene una importante función en la defensa antivírica.

El VHS-2 también afecta al sistema nervioso, normalmente en forma de meningitis en los adultos. La encefalitis grave diseminada se produce en muchos recién nacidos por parto vaginal de mujeres con infecciones genitales primarias activas por el VHS.

El virus de la varicela-zóster (VVZ) provoca la varicela durante la infección primaria, habitualmente sin signos de afectación neurológica. El virus establece una infección latente en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. La reactivación en los adultos se manifiesta como una erupción vesiculosa dolorosa en la piel en el territorio de uno o más dermatomas (que a veces se llama *culebrilla*). Suele tratarse de un proceso autolimitado,

booksmedicos.org

pero puede dejar un síndrome de dolor persistente en la región afectada *(neuralgia postherpética)*. El VVZ también puede causar arteritis granulomatosa que provoca infartos tisulares. En los pacientes inmunodeprimidos puede producirse una encefalitis aguda por herpes zóster. Es posible detectar cuerpos de inclusión en las células de la glía y las neuronas.

Citomegalovirus

El CMV infecta el sistema nervioso en fetos y personas inmunodeprimidas. Todas las células del SNC (neuronas, células de la glía, epéndimo y endotelio) son susceptibles de infectarse. La infección intrauterina causa necrosis periventricular, seguida, más tarde, de microcefalia con calcificación periventricular. Cuando se infectan los adultos, el CMV produce una encefalitis subaguda, que también suele ser más intensa en la región periventricular. Las lesiones pueden ser hemorrágicas y contienen células típicas con cuerpos de inclusión víricos.

Poliovirus

Los poliovirus son enterovirus que causan, principalmente, gastroenteritis subclínica o leve. En una pequeña fracción de casos invaden secundariamente el sistema nervioso y dañan las neuronas motoras en la médula espinal y el tronco del encéfalo *(poliomielitis paralítica)*. La pérdida de neuronas motoras produce una parálisis flácida con pérdida de masa muscular e hiporreflexia en la región corporal correspondiente. En caso de enfermedad aguda, la muerte se puede producir por parálisis de los músculos respiratorios. Mucho tiempo después de resolverse la infección, típicamente a los 25-35 años de la enfermedad inicial, se puede producir un *síndrome pospoliomielitis* mal comprendido con debilidad progresiva asociada a una reducción de la masa muscular y dolor. La debilidad que aparece sigue la misma distribución que la producida en la infección por poliomielitis previa.

Virus de la rabia

La rabia es una infección encefalítica mortal que se transmite al ser humano desde animales afectados, normalmente por una mordedura. Varios mamíferos actúan como reservorios naturales. La exposición a algunas especies de murciélagos, incluso sin signos de mordedura, es un factor de riesgo. El virus entra en el SNC por vía ascendente siguiendo los nervios periféricos desde el lugar de la herida, por lo que el período de incubación (que suele llevar solo unos meses) depende de la distancia entre la herida y el cerebro. Inicialmente, la enfermedad se manifiesta con síntomas inespecíficos de malestar, cefalea y fiebre. A medida que avanza la infección, el paciente muestra una excitabilidad extraordinaria del SNC y el más mínimo contacto es doloroso, con respuestas motoras violentas que evolucionan hasta llegar a convulsiones. La contractura de la musculatura faríngea puede crear aversión a la deglución, incluso de agua *(hidrofobia)*. Los períodos de manía y estupor evolucionan hasta el coma y, finalmente, la muerte, habitualmente por insuficiencia respiratoria.

Virus de la inmunodeficiencia humana

En los primeros 15 años que siguieron al descubrimiento del sida, se identificaron alteraciones neuropatológicas en el estudio post mórtem de hasta el 80-90% de los casos, debido a los efectos directos del virus en el sistema nervioso *(encefalitis por el VIH)*, junto con las infecciones oportunistas y el linfoma primario del SNC. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido la frecuencia de esos efectos secundarios de la infección por el VIH, aunque la disfunción cognitiva, que varía de una forma leve a una demencia florida que se ha encuadrado bajo el término genérico *trastorno neurocognitivo asociado al VIH* (HAND, del inglés *HIV-associated neurocognitive disorder*), sigue siendo causa de morbilidad. Se cree que este síndrome se debe a la infección por el VIH de las células de la microglía cerebrales y activación de las respuestas inmunitarias innatas. La lesión neuronal parece derivar de la combinación de una inflamación inducida por citocinas y los efectos tóxicos de las proteínas derivadas del VIH.

La meningitis aséptica se presenta 1-2 semanas después del inicio de la infección primaria por el VIH en el 10% de los pacientes. Es posible demostrar la presencia de anticuerpos frente al VIH, así como aislar el mismo en el LCR. Los escasos estudios neuropatológicos de las fases inicial y aguda de la invasión del sistema nervioso por el VIH, tanto sintomáticas como asintomáticas, demuestran una meningitis linfocítica leve, inflamación perivascular y cierta pérdida de mielina en los hemisferios.

Cuando se inicia el tratamiento eficaz frente al VIH en presencia de una infección establecida, existe riesgo de afectación neurológica en el contexto del *síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria (SIRI)*. Las manifestaciones neurológicas incluyen un deterioro cognitivo rápido y edema cerebral. La patogenia del SIRI no está clara, aunque se cree que es debida a la activación de una respuesta inflamatoria previamente suprimida que se asocia al tratamiento eficaz del VIH. El SIRI se suele asociar a una infección oportunista por virus, hongos o micobacterias del SNC, aunque también puede aparecer en ausencia de ninguna enfermedad.

MORFOLOGÍA

La encefalitis por el VIH es un proceso inflamatorio crónico con **nódulos de microglía** ampliamente diseminados, en ocasiones con focos asociados de necrosis tisular y gliosis reactiva (fig. 23.18D). Los nódulos de microglía también se encuentran cerca de vasos sanguíneos pequeños, que muestran células endoteliales excesivamente prominentes y macrófagos perivasculares espumosos o cargados de pigmento. Estos cambios son especialmente prominentes en la sustancia blanca subcortical, el diencéfalo y el tronco del encéfalo. Un componente importante de los nódulos de microglía son las **células multinucleadas** derivadas de los macrófagos. En algunos casos, también se produce un trastorno de la sustancia blanca caracterizado por áreas multifocales o difusas de palidez de mielina, tumefacción axónica y gliosis. Es posible detectar el VIH en los linfocitos CD4+ mononucleares, en macrófagos multinucleares y en la microglía.

A diferencia de la encefalitis por el VIH, las lesiones encefálicas del SIRI se pueden asociar a infiltrados por linfocitos T CD8+, alrededor de los vasos y de forma difusa en el parénquima, en ausencia de una carga significativa de VIH o células multinucleadas.

Poliomavirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se debe al virus JC, un poliomavirus que infecta preferentemente a los oligodendrocitos, que sufren desmielinización a medida que son lesionados y, finalmente, mueren. La mayoría de los afectados muestran signos serológicos de exposición al virus JC durante la infancia, y se cree que la LMP se produce como consecuencia de la reactivación del virus, ya que esta enfermedad se limita a personas inmunodeprimidas. Los pacientes desarrollan signos y síntomas neurológicos focales e implacablemente progresivos, y en los estudios de imagen se identifican lesiones extensas, a menudo multifocales, en la sustancia blanca hemisférica o cerebelosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

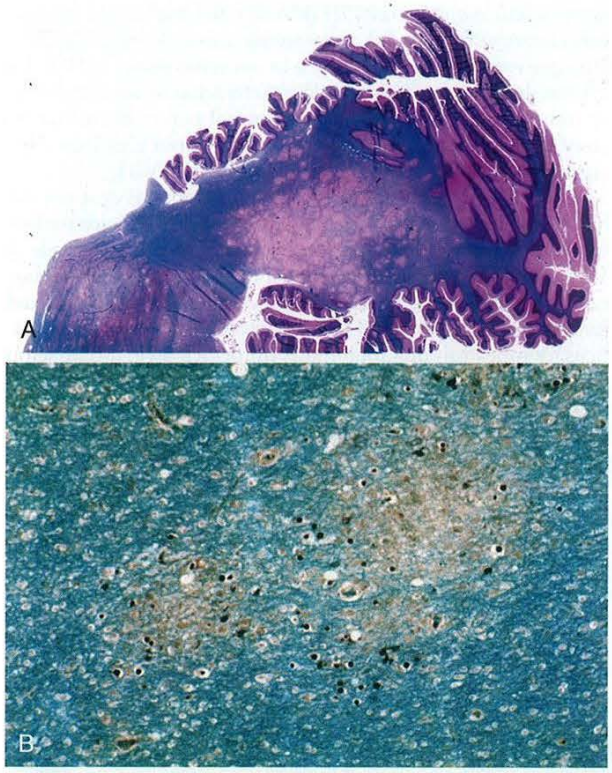


Figura 23.19 Leucoencefalopatía multifocal progresiva. (A) Corte teñido para mielina que muestra áreas de desmielinización irregulares y mal definidas que, finalmente, confluyen en focos. (B) Núcleos aumentados de tamaño en los oligodendrocitos teñidos para antígenos víricos que rodean una zona de pérdida temprana de mielina.

MORFOLOGÍA

Las lesiones son áreas parcheadas, irregulares y mal definidas de destrucción de la sustancia blanca que aumentan de tamaño a medida que la enfermedad avanza (fig. 23.19). Cada lesión muestra una zona de desmielinización, en cuyo centro se encuentran macrófagos dispersos cargados de lípidos y un número reducido de axones. En los bordes de la lesión se observan núcleos muy aumentados de tamaño de oligodendrocitos cuya cromatina ha sido reemplazada por inclusiones víricas anfófilas de aspecto vítreo. El virus también afecta a los astrocitos y, al hacerlo, provoca formas gigantes extrañas con núcleos hipercromáticos e irregulares, en ocasiones múltiples, que pueden hacen sospechar erróneamente en un tumor.

Encefalitis micótica

Normalmente, las infecciones micóticas producen granulomas o abscesos parenquimatosos, a menudo asociados a meningitis. Las infecciones micóticas más frecuentes presentan los siguientes patrones inconfundibles:

- *Candida albicans* suele producir microabscesos múltiples, con o sin formación de granulomas.
- La *mucormicosis*, causada por varios hongos que pertenecen al orden *Mucorales*, habitualmente se presenta como una infección de la cavidad nasal o los senos en un paciente diabético con cetoacidosis. Puede diseminarse hacia el cerebro a través de una invasión vascular o mediante extensión directa a través de la lámina cribiforme. La tendencia de *Mucor* a invadir el cerebro directamente lo diferencia de otros hongos, que alcanzan ese órgano mediante diseminación hematógena desde otros lugares distantes.
- *Aspergillus fumigatus* tiende a causar un patrón inconfundible de infartos hemorrágicos sépticos diseminados, debido a su intensa predilección por invadir la pared de los vasos sanguíneos, con lo que provoca una trombosis.

Otras meningoencefalitis

Aunque hay muchos otros microorganismos que pueden infectar el sistema nervioso y sus cubiertas, solo tres de ellos, relativamente frecuentes, se van a describir.

Toxoplasmosis cerebral

La infección cerebral por el protozoo *Toxoplasma gondii* puede producirse en adultos inmunodeprimidos o en recién nacidos que adquieren el microorganismo por vía transplacentaria desde la madre portadora de una infección activa. Las consecuencias incluyen la tríada *coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales*. En los adultos, los síntomas clínicos son subagudos, con una evolución en semanas, y pueden ser focales o difusos. Dada la inflamación y la alteración de la barrera hematoencefálica en los focos de infección, los estudios de imagen suelen mostrar edema asociado a lesiones con realce en anillo.

MORFOLOGÍA

Cuando los adultos inmunodeprimidos adquieren la infección, se comprueba la presencia de abscesos en el cerebro, múltiples con frecuencia y que afectan, principalmente, a la corteza cerebral (cerca de la unión de las sustancias gris y blanca) y a los núcleos grises profundos. Las lesiones agudas consisten en focos centrales de necrosis rodeados por inflamación aguda y crónica, infiltrado de macrófagos y proliferación vascular. En la periferia de los focos de necrosis pueden encontrarse tanto taquizoítos libres como bradizoítos enquistados (fig. 23.20).

Cisticercosis

La cisticercosis es la consecuencia de la infección en estadio final por la tenia *Tenia solium*. Si las larvas ingeridas abandonan la luz del tubo digestivo, donde, en caso contrario, evolucionarían hasta formar tenias maduras, se enquistan. Esos quistes pueden aparecer por todo el cuerpo y son frecuentes dentro del cerebro y del espacio subaracnoideo. Habitualmente, la cisticercosis se manifiesta como una lesión de tipo masa y puede causar convulsiones. Los síntomas se pueden intensificar cuando el organismo enquistado muere, como sucede después de realizar el tratamiento.

El organismo se encuentra dentro de un quiste que presenta un revestimiento liso. Normalmente, se pueden reconocer la pared del cuerpo y los ganchos de la boca. La muerte de los microorganismos enquistados puede producir una reacción inflamatoria intensa en el encéfalo circundante, que con frecuencia contiene eosinófilos, y una notable gliosis.

Amebiasis

La *meningoencefalitis amebiana* se manifiesta con varios síndromes clínicos diferentes, en función del patógeno responsable. *Naegleria fowleri*, que se asocia a nadar en lagos de agua dulce templados estancados, produce una encefalitis necrosante rápidamente mortal. Por el contrario, diversas especies de *Acanthamoeba* provocan una meningoencefalitis granulomatosa crónica.

booksmedicos.org

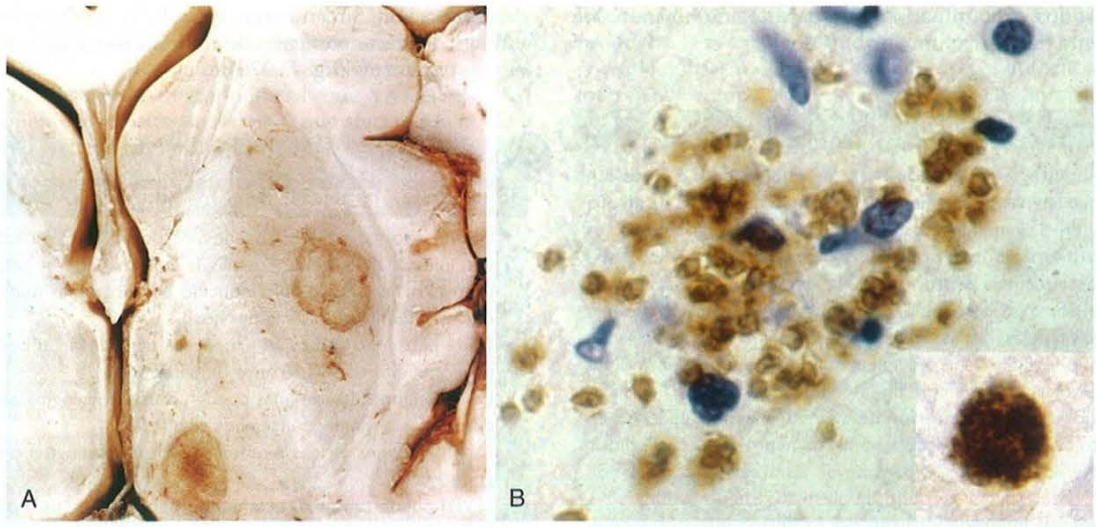


Figura 23.20 Infección por *Toxoplasma*. (A) Se aprecian abscesos en el putamen y el tálamo. (B) La tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de taquizoítos libres. *Recuadro.* Bradizoítos en forma de seudoquiste, resaltados de nuevo mediante la tinción inmunohistoquímica.

Enfermedades por priones

Las enfermedades por priones son un grupo de enfermedades infecciosas en las que el agente causal es una forma anormal de una proteína celular. Comprenden formas esporádicas, familiares, yatrógenas y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), así como entidades que afectan a los animales, como las encefalopatías espongiformes ovina y bovina («enfermedad de las vacas locas»). Esta proteína responsable, denominada *proteína priónica (PrP)*, puede sufrir un cambio conformacional desde su forma normal (PrP^c) a una conformación anómala denominada PrP^{sc} (*sc* del inglés *scrapie*, «encefalopatía espongiforme ovina»). La PrP suele contener hélices α abundantes, pero la PrP^{sc} presenta un contenido alto de láminas β, una característica que la hace resistente a la proteólisis (de ahí el término alternativo que se utiliza para la forma patógena, PrP^{res} –donde *res* se refiere a la resistencia a proteasas–). Más importante aún es que, cuando la PrP^{sc} interacciona físicamente con moléculas de PrP, induce en ellas la adopción de la conformación PrP^{sc} (fig. 23.21), una propiedad que explicaría la naturaleza «infecciosa» de PrP^{sc}. Con el tiempo, este proceso de autoamplificación provoca la acumulación de una elevada carga de moléculas patógenas de PrP^{sc} en el cerebro. Algunas mutaciones del gen que codifica PrP^c *(PRNP)* aceleran la tasa de cambio conformacional espontáneo. Estas variantes se asocian a formas familiares de inicio temprano de la enfermedad por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar [ECJf]). PrP^c también puede modificar su conformación de forma espontánea (pero a una velocidad extremadamente lenta), lo que explica los casos esporádicos de enfermedad priónica (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica [ECJe]). La acumulación de PrP^{sc} en el tejido neural parece ser la causa de la lesión celular, aunque aún se desconocen los mecanismos que explicarían los cambios citopáticos y la final muerte de la neurona.

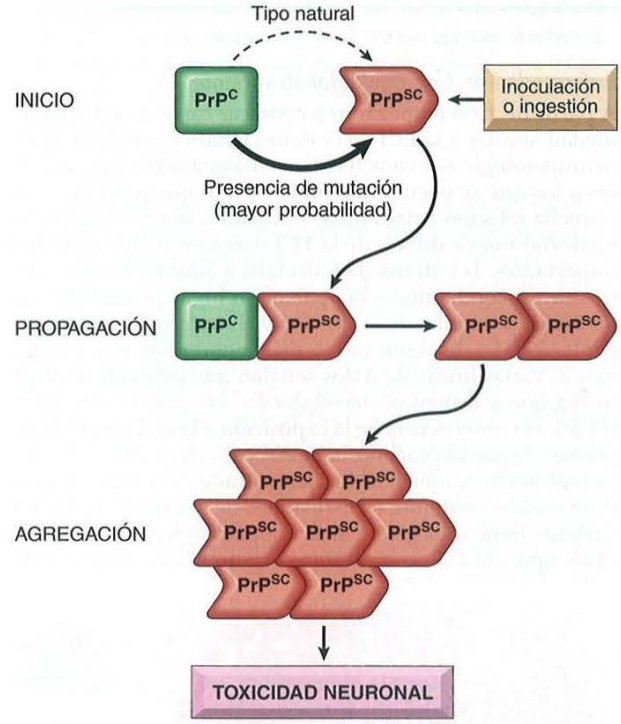


Figura 23.21 Patogenia de la enfermedad por priones. La conformación en hélice α de la PrP^c puede cambiar espontáneamente a la conformación en láminas β de PrP^{sc}, un episodio que tiene lugar a una velocidad mucho mayor en la enfermedad familiar asociada a mutaciones PrP en la línea germinal. La PrP^{sc} también puede proceder de fuentes exógenas, como alimentos contaminados, instrumentación médica o fármacos. Cuando aparece, la PrP^{sc} convierte otras moléculas de PrP^c en PrP^{sc} mediante una interacción física y, finalmente, induce la formación de agregados patógenos de PrP^{sc}.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

La ECJ es una enfermedad que provoca una demencia rápidamente progresiva cuya duración típica desde el inicio del primer cambio sutil de la memoria y del comportamiento hasta la muerte es de solo 7 meses. En el 85% de los casos se trata de un cuadro esporádico y su incidencia anual a escala mundial es de un caso por cada millón de habitantes. Aunque suele afectar a personas mayores de 70 años, las formas familiares causadas por mutaciones en el gen *PRNP* pueden presentarse en individuos más jóvenes. De acuerdo con la naturaleza infecciosa de la PrP^{sc}, se han descrito casos demostrados de transmisión yatrógena a través de la implantación profunda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de electrodos contaminados y preparados de hormona de crecimiento de origen humano.

MORFOLOGÍA

Normalmente, la progresión hasta la muerte de la ECJ es tan rápida que apenas se encuentran signos macroscópicos de atrofia cerebral. En el examen microscópico, el hallazgo patognomónico es una **transformación espongiforme de la corteza cerebral y de las estructuras profundas de la sustancia gris** (caudado y putamen). Este proceso multifocal da lugar a la formación heterogénea de vacuolas microscópicas pequeñas y aparentemente vacías de tamaño variable dentro del neurópilo (las regiones eosinófilas de la sustancia gris que contienen dendritas, axones y sinapsis) y, en ocasiones, en el pericarion de las neuronas (fig. 23.22A). En los casos avanzados, se observa pérdida neuronal intensa, gliosis reactiva y, en ocasiones, expansión de las áreas vacuoladas con formación de espacios a modo de quistes («estado esponjoso»). No se aprecia infiltrado inflamatorio. La tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de PrP^{sc} resistente a proteinasa K en los tejidos, mientras que la inmunotransferencia Western de extractos de tejido después de la digestión parcial con proteasa permite detectar la presencia diagnóstica de PrP^{sc}.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante

A partir de 1995 empezaron a aparecer casos de una enfermedad similar a la ECJ en el Reino Unido cuyos hallazgos neuropatológicos y características moleculares eran similares a los que se encuentran en la ECJ, lo que indicaba una estrecha relación entre ambas entidades. No obstante, este trastorno nuevo difería de la ECJ típica en varios aspectos importantes: la enfermedad afectaba a adultos jóvenes, los trastornos conductuales ocupaban un lugar prominente en los estadios iniciales de la afección y el síndrome neurológico evolucionaba de algún modo más lentamente que en ECJ típica. Varias líneas de datos señalan que esta enfermedad nueva, que se denominó *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv)*, es consecuencia de la exposición a la enfermedad por priones de ganado vacuno, la *encefalopatía espongiforme bovina*. Actualmente, también se ha demostrado sobradamente su transmisión mediante transfusiones de sangre. Esta forma variante tiene un aspecto anatomopatológico similar al de otros tipos de ECJ, con cambios espongiformes y ausencia de inflamación. Sin embargo, en la ECJv se aprecia un gran número de placas corticales de amiloide rodeadas por el cambio espongiforme (fig. 23.22B).

RESUMEN

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

- Los microorganismos patógenos, desde virus a parásitos, pueden infectar el cerebro. Además, la enfermedad por priones es un trastorno transmisible inducido por proteínas que afectan exclusivamente al sistema nervioso.
- Cada patógeno utiliza su propia vía para llegar al cerebro y provocar diferentes patrones de enfermedad.
- Las infecciones bacterianas pueden causar meningitis, abscesos cerebrales o meningoencefalitis crónica.
- Las infecciones víricas pueden provocar meningitis o meningoencefalitis.
- El VIH puede causar directamente meningoencefalitis o afectar indirectamente al cerebro y aumentar el riesgo de que aparezcan infecciones oportunistas (toxoplasmosis, CMV) o linfoma del SNC.
- Las enfermedades por priones se transmiten a través de una forma alterada de una proteína celular normal. Pueden ser esporádicas, transmitidas o hereditarias.

ENFERMEDADES DE LA MIELINA

Dentro del SNC, los axones están rodeados por una vaina ajustada de mielina, un aislante eléctrico que permite la rápida propagación de los impulsos nerviosos. La mielina está formada por varias capas de membranas plasmáticas altamente especializadas que se colocan en estrecha aposición y que son organizadas por los oligodendrocitos. Aunque los axones mielínicos se distribuyen por todas las áreas cerebrales, son el componente dominante en la sustancia blanca, por lo que la mayoría de las enfermedades de la mielina son, principalmente, trastornos de la sustancia blanca. La mielina de los nervios periféricos es similar a la mielina del SNC, pero con diferencias importantes: 1) la mielina periférica es elaborada en las células de Schwann, no en los oligodendrocitos; 2) cada célula de Schwann en un nervio periférico proporciona mielina únicamente para un internódulo, mientras que en el SNC se crean muchos internódulos por las prolongaciones

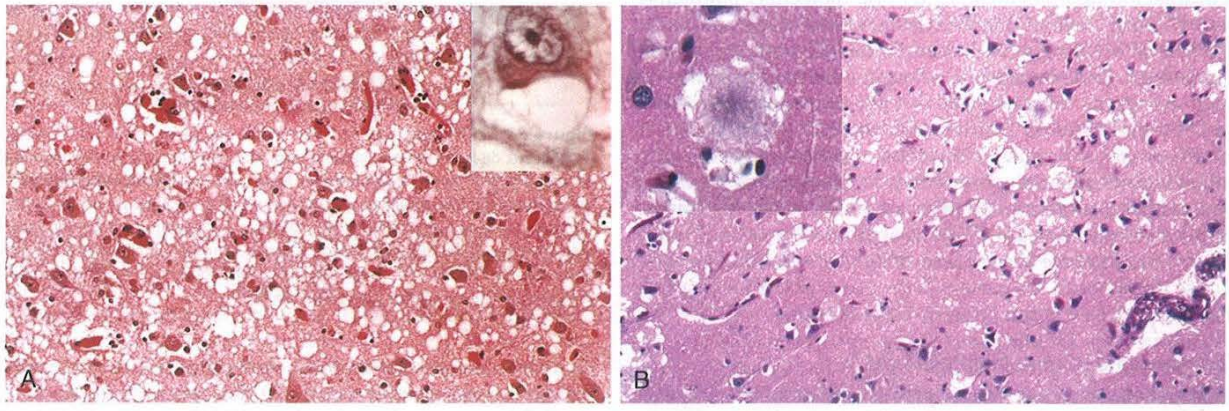


Figura 23.22 Enfermedad por priones. (A) Las características histológicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) consisten en un cambio espongiforme en la corteza cerebral. *Recuadro.* Gran aumento de una neurona con vacuolas. (B) La ECJ variante (ECJv) se caracteriza por placas de amiloide *(recuadro)* que se localizan en las regiones del máximo cambio espongiforme.

booksmedicos.org

procedentes de un único oligodendrocito, y 3) las proteínas y los lípidos especializados también son diferentes. La mayoría de las enfermedades de la mielina del SNC no afectan a los nervios periféricos en un grado importante, y viceversa.

En general, los trastornos del SNC que afectan a la mielina se dividen en dos grupos amplios.

- Las enfermedades desmielinizantes del SNC son afecciones adquiridas que se caracterizan por el daño preferente de una mielina previamente normal. Las entidades más frecuentes de este grupo son secundarias a una lesión de mecanismo inmunitario, como la esclerosis múltiple (EM) y los trastornos relacionados. Otros procesos que pueden causar este tipo de enfermedad son la infección vírica de los oligodendrocitos, como en la LMP (v. anteriormente) y la lesión causada por fármacos y otros agentes tóxicos.
- Por el contrario, en otras enfermedades, la mielina no se forma correctamente o sigue una cinética anómala en su ciclo vital. Como cabría esperar, la mayoría de ellos se producen por mutaciones que alteran la función de las proteínas necesarias para la formación de las vainas de mielina normales. Estas enfermedades se agrupan como enfermedades desmielinizantes o leucodistrofias.

Esclerosis múltiple (EM)

La EM es un trastorno desmielinizante autoinmunitario caracterizado por episodios de actividad de la enfermedad, separados en el tiempo, que producen lesiones en la sustancia blanca que están separadas en el espacio. Es la enfermedad desmielinizante más frecuente, con una prevalencia aproximada de 1 por cada 1.000 individuos en EE. UU. y Europa y parece que su incidencia está aumentando. La enfermedad puede debutar a cualquier edad, pero la aparición en la infancia o después de los 50 años es infrecuente. Las mujeres se afectan el doble que los hombres.

Patogenia

Las lesiones de la EM se producen por una respuesta autoinmunitaria frente a componentes de la vaina de mielina. Igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias (v. capítulo 5), el desarrollo de la EM se relaciona con la susceptibilidad genética y con estímulos ambientales en gran medida todavía no definidos. La incidencia de EM es 15 veces más alta cuando se afecta un familiar de primer grado y casi 150 veces mayor cuando se afecta un gemelo monocigótico. Solo se ha explicado una parte de la base genética de la enfermedad y muchos de los locus identificados se relacionan también con otras enfermedades autoinmunitarias. Existe un potente efecto del complejo principal de histocompatibilidad; cada copia del alelo *HLA-DRB1*1501* que hereda un individuo aumenta al triple el riesgo de EM. Otros locus genéticos asociados a esta enfermedad incluyen los genes de los receptores de IL-2 e IL-7 y otros genes que codifican proteínas implicadas en las respuestas inmunitarias.

Los mecanismos inmunitarios que subyacen a la destrucción de la mielina son objeto de muchos estudios. Las evidencias actuales indican que la enfermedad se inicia por los linfocitos T_H1 y T_H17, que reaccionan frente a los antígenos de la mielina y secretan citocinas. La encefalomielitis autoinmunitaria experimental, un modelo animal de EM en el que se produce desmielinización e inflamación tras la vacunación de los animales con las proteínas de la mielina, se puede transferir de forma pasiva a los animales no vacunados con linfocitos T_H1 y T_H17, que reconocen los antígenos de la mielina. Los linfocitos T_H1 secretan el IFN-γ, que activa los macrófagos, y los linfocitos T_H17 fomentan el reclutamiento de los leucocitos. La desmielinización se produce por leucocitos activados y sus productos lesivos. El infiltrado de las placas y las regiones del encéfalo que las rodean está constituido por linfocitos T (sobre todo CD4+, algunos CD8+) y macrófagos. Los linfocitos B y los anticuerpos también tienen un papel importante, aunque mal definido, en esta enfermedad, como confirma el sorprendente éxito de los tratamientos para reducir los linfocitos B.

MORFOLOGÍA

La EM es una enfermedad multifocal de la sustancia blanca. Las lesiones macroscópicas características se llaman **placas,** que corresponden a áreas delimitadas, ligeramente deprimidas, de color pardo-grisáceo y de aspecto esmerilado (fig. 23.23A). Las placas son frecuentes cerca de los ventrículos y también afectan con frecuencia a los nervios y el quiasma óptico, el tronco del encéfalo, los tractos de fibras ascendentes y descendentes, el cerebelo y la médula espinal. Los límites de las lesiones son muy bien definidos a nivel microscópico (fig. 23.23B). Las **placas activas** contienen abundantes macrófagos rellenos de restos de mielina, que son la confirmación de la degradación mantenida de la misma. También existen linfocitos, sobre todo en forma de manguitos perivasculares. Las lesiones pequeñas activas se centran a menudo en las venas pequeñas. Los axones están relativamente respetados, pero el número de los mismos se puede reducir. Cuando las placas quedan quiescentes **(placas inactivas),** la inflamación desaparece casi por completo y queda poca o nada de mielina, con proliferación de astrocitos y gliosis.

Características clínicas

La evolución de la EM es variable, pero habitualmente se aprecian múltiples *recaídas* seguidas de episodios de *remisión*. La recuperación durante las remisiones no suele ser completa, por lo que, con el tiempo, se produce una acumulación de defectos neurológicos gradual y, a menudo, escalonada. En los estudios de imagen se ha demostrado que, a menudo, se encuentran más lesiones en los cerebros de los pacientes con EM de lo que cabría esperar a partir de la exploración clínica, y que las mismas pueden aparecer y desaparecer con mayor frecuencia de lo que se pensaba. Pueden verse cambios en la función cognitiva, pero, con frecuencia, son mucho más leves que las demás deficiencias. En cualquier paciente dado es difícil predecir cuándo se producirá la siguiente recaída. La mayoría de los tratamientos actuales, con los que se pretende controlar la respuesta inmunitaria, tienen como objetivo disminuir la frecuencia e intensidad de las recaídas, y no tanto lograr la recuperación de la función perdida.

El LCR de los pacientes con EM muestra una concentración de proteínas ligeramente elevada, con una mayor proporción de inmunoglobulinas. En un tercio de los casos se aprecia una pleocitosis moderada. Cuando se estudian las inmunoglobulinas con mayor detalle, suelen identificarse *bandas oligoclonales*. Esos anticuerpos se dirigen contra varios objetivos antigénicos y pueden usarse como marcadores de actividad de la enfermedad. No está clara la contribución de esos anticuerpos al proceso patológico.

Otras enfermedades desmielinizantes adquiridas

La desmielinización producida por mecanismos inmunitarios puede producirse después de varias enfermedades infecciosas sistémicas, incluidas algunas enfermedades víricas relativamente leves. No se cree que estas estén relacionadas con la diseminación directa de los agentes infecciosos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

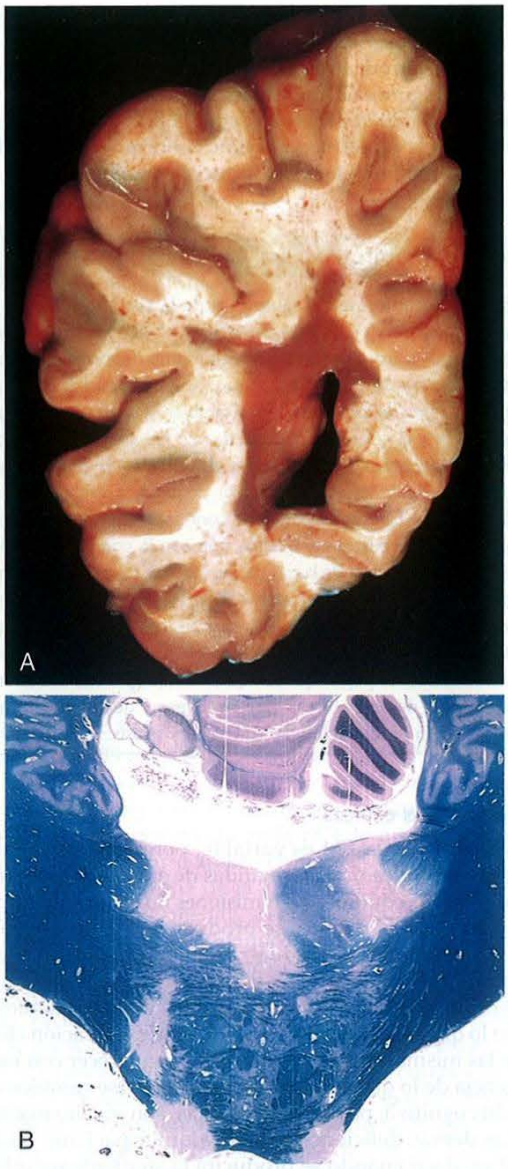


Figura 23.23 Esclerosis múltiple (EM). (A) Corte de un cerebro en fresco que muestra una placa alrededor del asta occipital del ventrículo lateral. (B) Regiones de desmielinización (placas de EM) sin teñir alrededor del cuarto ventrículo. Tinción con azul rápido de Luxol-ácido peryódico de Schiff para mielina.

al sistema nervioso. Por el contrario, se cree que las células inmunitarias que responden a los antígenos asociados a patógenos provocan reacciones cruzadas frente a los antígenos de mielina y ocasionan el daño de la misma.

Hay dos patrones generales de reacciones autoinmunitarias postinfecciosas a la mielina que, a diferencia de la EM, se asocian a enfermedades monofásicas de inicio agudo. En la *encefalomielitis diseminada aguda* los síntomas habitualmente aparecen 1-2 semanas después de la infección antecedente y no son localizadores (cefalea, obnubilación y coma), al contrario que los hallazgos focales de la EM. Los síntomas evolucionan con rapidez y la enfermedad es mortal hasta en el 20% de los casos. En los pacientes restantes se consigue una recuperación completa. La *encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda* es un trastorno relacionado más devastador que suele afectar a adultos jóvenes y niños.

Otras enfermedades adquiridas de la mielina incluyen la *neuromielitis óptica (NMO)*, una enfermedad desmielinizante mediada por anticuerpos que se centra en los nervios ópticos y la médula espinal, y la *mielinólisis pontina central*, causada por una lesión no inmunitaria de los oligodendrocitos, que aparece típicamente tras la corrección súbita de la hiponatremia y que puede provocar una tetraplejía de rápida evolución.

Como se ha comentado anteriormente, la *leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)* es una enfermedad desmielinizante que se produce después de la reactivación del virus JC en pacientes inmunodeprimidos.

Leucodistrofias

Las leucodistrofias son enfermedades desmielinizantes hereditarias causadas por una síntesis o un recambio anormales de la mielina. Se deben a mutaciones de genes cuyos productos participan en la formación, el recambio o el mantenimiento de la mielina. Algunas de estas mutaciones afectan a las enzimas lisosómicas, mientras que otras afectan a las enzimas de los peroxisomas; unas pocas se asocian a mutaciones en las proteínas de la mielina. La mayor parte se heredan de forma autosómica recesiva, aunque existen algunas asociadas al cromosoma X. Típicamente, afectan de forma difusa a la sustancia blanca y esto se traduce en una pérdida de capacidad motora, espasticidad, hipotonía o ataxia. Varios rasgos clínicos permiten diferenciar las leucodistrofias de las enfermedades desmielinizantes. Las leucodistrofias suelen debutar con una pérdida de función insidiosa y progresiva, en pacientes jóvenes, y se asocian a cambios difusos y simétricos en los estudios de imagen.

MORFOLOGÍA

Gran parte del cambio patológico que se produce en la leucodistrofia se detecta en la sustancia blanca, que presenta anomalías difusas tanto en el color (gris y traslúcido) como en el volumen (disminuido). Al inicio de la evolución algunas enfermedades muestran afectación parcheada, mientras que otras tienen predilección por la afectación del lóbulo occipital. Sin embargo, al final, se afecta prácticamente toda la sustancia blanca y, con su pérdida, el cerebro se vuelve atrófico, los ventrículos aumentan de tamaño y es posible identificar cambios secundarios en la sustancia gris. La pérdida de mielina se asocia con infiltración de los macrófagos que, a menudo, terminan cargados de lípidos. Algunas de estas enfermedades también muestran inclusiones específicas debidas a la acumulación de algunos lípidos en particular.

RESUMEN

ENFERMEDADES PRIMARIAS DE LA MIELINA

- Debido al papel fundamental que desempeña la mielina en la conducción nerviosa, las enfermedades de la mielina pueden provocar defectos neurológicos diseminados y graves.
- La esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante autoinmunitaria, es el trastorno más frecuente de la mielina. Afecta a adultos jóvenes. A menudo sigue una evolución remitente-recidivante, con defectos neurológicos que, al final, van acumulándose progresivamente.
- Otras formas menos frecuentes de desmielinización de mecanismo inmunitario aparecen después de infecciones, con cuadros más agudos.
- Las leucodistrofias son trastornos genéticos con alteración de la producción o recambio de la mielina.

booksmedicos.org

ENFERMEDADES METABÓLICAS GENÉTICAS

Varias enfermedades genéticas alteran los procesos metabólicos de las neuronas y la glía, causando trastornos progresivos que debutan en las primeras etapas de la vida. Es posible agrupar estos procesos en función de las células o el compartimento afectado (neuronas o sustancia blanca), el orgánulo subcelular afectado (p. ej., lisosoma, peroxisoma o mitocondria) o la vía metabólica afectada (p. ej., esfingolipidosis, metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga). Las mutaciones que explican estas enfermedades afectan típicamente a las vías de síntesis o degradación específicas del sistema nervioso.

- Las *enfermedades por depósito neuronal* se caracterizan por la acumulación de sustancias en las neuronas, lo que determina típicamente la muerte de las mismas. La afectación de las neuronas corticales produce pérdida de la función cognitiva y puede ser origen también de convulsiones. Lo más habitual es que se trate de enfermedades autosómicas recesivas con deficiencia de una enzima específica involucrada en el catabolismo de los esfingolípidos (incluidos los gangliósidos), los mucopolisacáridos o los mucolípidos; otras parecen debidas a defectos en la circulación de proteínas o lípidos en las neuronas. En el capítulo 7, se analizan varios ejemplos de estas enfermedades, como las de Tay-Sachs y Niemann-Pick y las mucopolisacaridosis.
- Las *encefalomiopatías mitocondriales* son trastornos de la fosforilación oxidativa, que con frecuencia afectan a múltiples tejidos, incluido el músculo esquelético (v. capítulo 22). Cuando afectan al encéfalo, se afecta más la sustancia gris que la blanca, como cabría esperar dado el mayor consumo metabólico de las neuronas. Estos trastornos se pueden deber a mutaciones de los genomas mitocondrial o nuclear.

TRASTORNOS METABÓLICOS Y TÓXICOS ADQUIRIDOS

Las enfermedades metabólicas tóxicas y adquiridas son causas relativamente frecuentes de enfermedades neurológicas. **Debido a sus elevadas demandas metabólicas, el cerebro es particularmente vulnerable a las enfermedades nutricionales y a las alteraciones del estado metabólico.** Algunos de estos trastornos se asocian a lesiones anatomopatológicas irregulares y presentaciones clínicas definidas, por las necesidades o características propias de las distintas regiones anatómicas del encéfalo. A continuación, se describen algunos de los tipos de lesión más frecuentes.

Enfermedades nutricionales

Deficiencia de tiamina

Además de los efectos sistémicos de la deficiencia de tiamina *(beriberi)*, también se puede asociar a un cuadro de inicio agudo con confusión, anomalías del movimiento ocular y ataxia –un síndrome denominado *encefalopatía de Wernicke*–. El tratamiento con tiamina recupera estas deficiencias, pero, si el tratamiento se retrasa, se podrá producir una alteración de la memoria grave e irreversible, que se llama *síndrome de Korsakoff*. Como ambos síndromes están estrechamente relacionados, a menudo se utiliza el término *síndrome de Wernicke-Korsakoff*. Este síndrome es particularmente frecuente en casos de alcoholismo crónico, pero también puede encontrarse en pacientes con deficiencia de tiamina como consecuencia de trastornos gástricos, cirugía de derivación gástrica o por vómitos persistentes.

MORFOLOGÍA

La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por focos de hemorragia y necrosis, en particular en los cuerpos mamilares, pero también en zonas adyacentes a los ventrículos, especialmente el tercero y el cuarto. Las lesiones iniciales muestran capilares dilatados con células endoteliales prominentes y evolucionan a hemorragia. A medida que se resuelven las lesiones, el espacio quístico aparece lleno de macrófagos cargados con hemosiderina. Las lesiones del núcleo dorsal medial del tálamo parecen ser las que más se correlacionan con las alteraciones de la memoria en el síndrome de Korsakoff.

Deficiencia de vitamina B_{12}

Además de producir anemia, la deficiencia de vitamina B_{12} puede provocar defectos neurológicos asociados a cambios en la médula espinal, lo que da lugar a un síndrome denominado *degeneración combinada subaguda de la médula espinal*, en la que, como su nombre indica, resultan afectados los tractos tanto ascendentes como descendentes de la misma. Los síntomas evolucionan en semanas. Los primeros signos clínicos corresponden a ataxia leve, y adormecimiento y cosquilleo de las extremidades inferiores, que pueden evolucionar a debilidad espástica. En ocasiones, se produce incluso paraplejía completa. Un tratamiento rápido con reposición de vitaminas produce mejoría clínica, aunque la recuperación es mala si la paraplejía ya se ha desarrollado.

Trastornos metabólicos

Hay varias alteraciones metabólicas sistémicas que pueden producir disfunción del SNC, aunque solo se describirán las asociadas a las concentraciones anómalas de la glucosa y la disfunción hepática.

Hipoglucemia

Como el cerebro necesita glucosa como sustrato para la producción de energía, los efectos celulares de la disminución de las concentraciones de glucosa se parecen, en general, a los de una hipoxia global. Las neuronas del hipocampo son particularmente susceptibles a sufrir una lesión por la hipoglucemia, mientras que las células de Purkinje del cerebelo se mantienen relativamente conservadas. Igual que sucede con la anoxia, la lesión puede extenderse a muchas áreas del cerebro si la concentración y la duración de la hipoglucemia son suficientemente intensas.

Hiperglucemia

La hiperglucemia es más frecuente en caso de diabetes mellitus mal controlada y se puede asociar a cetoacidosis o a coma hiperosmolar. Los pacientes desarrollan confusión, estupor y, finalmente, coma en relación con la deshidratación intracelular causada por el estado hiperosmolar. La hiperglucemia debe corregirse gradualmente, ya que si se hace con rapidez puede provocar un edema cerebral importante.

Encefalopatía hepática

La disminución de la función hepática se puede asociar a una reducción del nivel de conciencia y, en ocasiones, coma. En los primeros estadios, los pacientes presentan un temblor caracte-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

rístico en «aleteo» *(asterixis)* cuando extienden los brazos con las palmas mirando hacia el observador. Las altas concentraciones de amoníaco, que, en condiciones normales, el hígado elimina a través del ciclo de la urea, provocan, junto con inflamación e hiponatremia, variaciones en la función cerebral. Como solo es uno de los factores contribuyentes, las concentraciones de amoníaco varían mucho en los pacientes sintomáticos. Dentro del SNC, el metabolismo del amoníaco solo tiene lugar en los astrocitos mediante la acción de la glutamina sintetasa, y en caso de que exista hiperamoniemia los astrocitos de la corteza y los ganglios de la base se vuelven tumefactos y con núcleos pálidos (denominadas células de Alzheimer de tipo II).

Trastornos tóxicos

La lista de toxinas que afectan al cerebro es muy larga. Entre las categorías principales de sustancias neurotóxicas se encuentran los *metales*, como el plomo, el arsénico y el mercurio; *agentes químicos industriales*, como los organofosforados (en pesticidas) y el metanol (que causa ceguera por daños en la retina), y *contaminantes medioambientales*, como el monóxido de carbono (que provoca hipoxia en combinación con la lesión selectiva del globo pálido).

El *etanol* tiene varios efectos en el cerebro. Aunque la intoxicación aguda es reversible, la ingestión excesiva puede dar lugar a importantes trastornos metabólicos, incluidas la tumefacción cerebral y la muerte. La exposición crónica al alcohol produce disfunción cerebelosa en el 1% de los casos, con ataxia troncal, marcha inestable y nistagmo, asociado a atrofia en el vermis anterior del cerebelo.

La *radiación ionizante*, que habitualmente se utiliza para tratar los tumores intracraneales, puede causar signos y síntomas de rápida evolución, como cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila, incluso meses o años después de la irradiación. Las regiones afectadas del cerebro muestran extensas zonas de necrosis coagulativa, edema y vasos sanguíneos con paredes engrosadas que contienen un material intramural similar a la fibrina.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una pérdida progresiva de neuronas, que afectan típicamente a grupos de neuronas con interconexiones funcionales. Distintas enfermedades tienden a afectar a sistemas neurales específicos y por eso debutan con signos y síntomas relativamente estereotipados (tabla 23.3):

- Enfermedades que afectan al hipocampo y las cortezas asociadas se presentan con cambios cognitivos, que suelen incluir alteraciones de la memoria, la conducta y el lenguaje. Con el tiempo evolucionan a la demencia, como sucede en la enfermedad de Alzheimer.
- Enfermedades que afectan a los ganglios basales cursan con trastornos del movimiento; pueden ser hipocinéticas, como la enfermedad de Parkinson, o hipercinéticas, como la enfermedad de Huntington.
- Enfermedades que afectan al cerebelo o sus circuitos aferentes o eferentes determinan ataxia, como ocurre en las ataxias espinocerebelosas.
- Cuando la lesión afecta al sistema motor, se suele iniciar con debilidad y dificultad para la deglución y la respiración, como en la esclerosis lateral amiotrófica.

Un proceso patológico común en la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas es la acumulación de agregados de proteínas, que sirven como rasgo histológico característico de la enfermedad específica (v. tabla 23.3). Los agregados pueden aparecer por mutaciones que alteran la conformación de la proteína o modifican las vías implicadas en su procesamiento o eliminación. En otras circunstancias, pueden existir sutiles desequilibrios entre la síntesis y la eliminación de la proteína (por factores genéticos, ambientales o estocásticos), que permiten una acumulación gradual de la misma. Los agregados suelen resistir la degradación por las proteasas celulares normales, se acumulan dentro de las células, inducen una respuesta inflamatoria y pueden tener toxicidad directa sobre las neuronas. Como se muestra en la tabla 23.3, las mismas proteínas pueden formar agregados en múltiples trastornos. El fenotipo clínico de cada enfermedad neurodegenerativa viene más condicionado por la distribución de los agregados que por su composición.

Tabla 23.3 Características de las principales enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad	Patrón clínico	Inclusiones de proteínas
Enfermedad de Alzheimer (EA)	Demencia	Aβ (placas) Tau (ovillos)
Degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT)	Cambios de conducta, alteraciones del lenguaje	Tau TDP43 Otras (infrecuentes)
Enfermedad de Parkinson (EP)	Trastorno del movimiento hipocinético	α-sinucleína Tau
Enfermedad de Huntington (EH)	Trastorno del movimiento hipercinético	Huntingtina (expansiones de las repeticiones de poliglutamina)
Ataxias espinocerebelosas	Ataxia cerebelosa	Diversas proteínas (expansiones de las repeticiones de poliglutamina)
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	Debilidad con signos de neuronas motoras superior e inferior	SOD1 TDP43

Otras dos características que son comunes a muchas enfermedades neurodegenerativas son:

- Existen evidencias experimentales de que muchos de los agregados de proteínas que se acumulan en las neuronas afectadas en estos trastornos pueden extenderse a las neuronas sanas. Por tanto, los agregados pueden servir para la siembra de nuevos agregados y el proceso se disemina, como sucede con los priones. Sin embargo, no existe evidencia de transmisión de la enfermedad a personas sanas.
- La activación del sistema inmunitario innato es frecuente en las enfermedades neurodegenerativas. La importancia de esta interacción entre el encéfalo y el sistema inmunitario se ha confirmado tras la identificación de genes que confieren riesgo de sufrir la enfermedad (como *TREM2* en la enfermedad de Alzheimer), que codifican componentes de las vías reguladoras inmunitarias.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en adultos ancianos y su incidencia aumenta con la edad. Dicha incidencia es aproximadamente del 3% en las personas de 65 a 74 años, del 19% entre los 75 y los 84

booksmedicos.org

y del 47% en los mayores de 84 años. La mayor parte de los casos de EA son esporádicos, pero al menos un 5-10% son familiares. Los casos esporádicos no suelen debutar antes de los 50 años, pero existen algunas formas hereditarias de inicio precoz.

La enfermedad se suele manifestar con un debut insidioso de alteraciones de las funciones intelectuales superiores, pérdida de memoria y trastornos del estado de ánimo y la conducta. Con el tiempo, se producen desorientación y afasia, rasgos sugestivos de disfunción cortical grave; los pacientes en fases tardías de la EA tienen una discapacidad grave y con frecuencia están mudos e inmóviles. La muerte se suele producir por una neumonía intercurrente u otras infecciones.

Patogenia

La principal alteración en la EA es la acumulación de dos proteínas (Aβ y tau) en regiones cerebrales específicas, en forma de placas y ovillos, respectivamente; estos cambios provocan efectos secundarios, como disfunción neuronal, muerte neuronal y reacciones inflamatorias. Las placas son agregados de péptidos Aβ en el neurópilo, mientras que los ovillos son agregados de la proteína de unión de los microtúbulos tau, que se desarrollan dentro de la célula y persisten fuera de la misma tras la muerte de la neurona. Las placas y los ovillos parecen contribuir a la disfunción neural. Todavía no se conocen los detalles de la interacción entre los procesos que determinan la acumulación de estos agregados anormales, pero es importante conocerlos por su importancia en la patogenia de la EA.

Las evidencias clínicas y experimentales sugieren de forma considerable que **la formación de Aβ es el acontecimiento iniciador fundamental para el desarrollo de la EA.** Es importante que las mutaciones o alteraciones del número de copias del gen que codifica la proteína precursora de Aβ se asocian a un aumento del riesgo de EA, mientras que las mutaciones del gen de tau no ocasionan una EA, sino una degeneración del lóbulo frontotemporal. La sobreexpresión de Aβ permite replicar esta enfermedad en modelos animales.

La patogenia de la EA se caracteriza por depósitos de Aβ y tau y también otros factores de riesgo y reacciones inflamatorias.

- *Papel de Aβ.* Aβ se crea cuando la proteína precursora del amiloide transmembrana (APP) se escinde de forma gradual por las enzimas conversoras del β-amiloide (BACE) y γ-secretasa (fig. 23.24). La APP también se puede degradar por las enzimas α-secretasa y γ-secretasa, liberando un péptido distinto no patógeno. Las mutaciones en la APP o en componentes de la γ-secretasa (codificadas por los genes de la presenilina 1 o 2) provocan la EA familiar porque aumentan la velocidad de formación de Aβ, sobre todo de su forma más tendente a la agregación. El gen *APP* se localiza en el cromosoma 21 y el riesgo de EA es más alto en los pacientes con una copia extra del gen *APP*, entre los cuales se encuentran los afectados por la trisomía 21 (síndrome de Down) y los que tienen pequeñas duplicaciones intersticiales del *APP*, posiblemente porque de este modo se genera una cantidad mayor de Aβ. Cuando esto ocurre, Aβ muestra una alta tendencia a agregarse; primero se forman pequeños oligómeros y estos se acaban propagando en agregados más grandes y fibrillas. Estos agregados se depositan en el encéfalo y se pueden visualizar como placas. Existen pruebas de que estos oligómeros reducen el número de sinapsis existentes y alteran la función de las residuales, de forma que se alteran los procesos celulares involucrados en la memoria y el aprendizaje.
- *Papel de tau.* Dado que los ovillos neurofibrilares contienen la proteína tau, se ha generado mucho interés en comprender la participación de la misma en la EA. La tau es una proteína asociada a los microtúbulos presente en los axones asociada a la red de microtúbulos. Cuando se desarrollan los ovillos en la EA, la tau sufre un cambio de distribución, que pasa a ser somático-dendrítica, se hiperfosforila y pierde la capacidad de unirse a los microtúbulos. La formación de los ovillos es una parte importante de la EA, pero no se comprende bien cómo dichas estructuras lesionan las neuronas. Se han planteado dos vías: 1) los agregados de proteína tau estimulan una respuesta de estrés, que persiste y acaba por destruir a la célula, y 2) se pierde la función estabilizadora de los microtúbulos de tau, con la consiguiente toxicidad sobre la neurona y muerte de la misma. Se ha demostrado que los agregados de tau pasan de una neurona a la siguiente a través de las sinapsis, y esto puede explicar la diseminación de las lesiones por el encéfalo.
- *Otros factores de riesgo genéticos.* El locus genético del cromosoma 19 que codifica la apolipoproteína E (ApoE) influye de forma importante sobre el riesgo de desarrollar una EA. Se han identificado tres alelos (ε2, ε3 y ε4) basados en los polimorfismos de dos aminoácidos. La dosis del alelo ε4 aumenta el riesgo de EA. La isoforma ApoE fomenta la formación y el depósito de Aβ, aunque se desconoce el mecanismo. En general, se ha estimado que este locus explica aproximadamente un 25% del riesgo de sufrir una EA de aparición tardía. Los estudios de asociación pangenómicos han identificado muchos más locus que contribuyen al riesgo de EA, pero no se han establecido los papeles de las proteínas que codifican en la patogenia de la enfermedad.
- *Papel de la inflamación.* Los estudios genéticos e histológicos han indicado que el sistema inmunitario innato responde frente a Aβ y tau. Los depósitos de Aβ inducen una respuesta inflamatoria de la microglía y los astrocitos. Posiblemente esta respuesta contribuya a la eliminación de los péptidos agregados, pero también puede estimular la secreción de mediadores que provoquen lesiones neuronales en el tiempo.
- *Bases del deterioro cognitivo.* Parece que los depósitos de Aβ y ovillos aparecen en el encéfalo mucho antes que el deterioro cognitivo. Aunque sigue existiendo discrepancia sobre la mejor correlación de la demencia en los pacientes con una EA, la existencia de una gran carga de placas y ovillos se asocia mucho a una disfunción cognitiva grave. El número de ovillos neurofibrilares se correlaciona mejor con el grado de demencia que el de placas axónicas. Entre los marcadores bioquímicos que se han correlacionado con el grado de demencia se incluye la carga de amiloide.

MORFOLOGÍA

El cerebro afectado por la EA muestra un grado variable de atrofia cortical, lo que provoca un ensanchamiento de los surcos cerebrales que es más pronunciado en los lóbulos frontal, temporal y parietal. La atrofia produce un aumento de tamaño de los ventrículos compensador (hidrocefalia *ex vacuo*). Microscópicamente, la EA se diagnostica por la presencia de **placas axónicas** (una lesión extracelular) y **ovillos neurofibrilares** (una lesión intracelular) (fig. 23.25).

Las **placas axónicas** son colecciones esféricas focales de prolongaciones dilatadas y tortuosas derivadas de los axones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

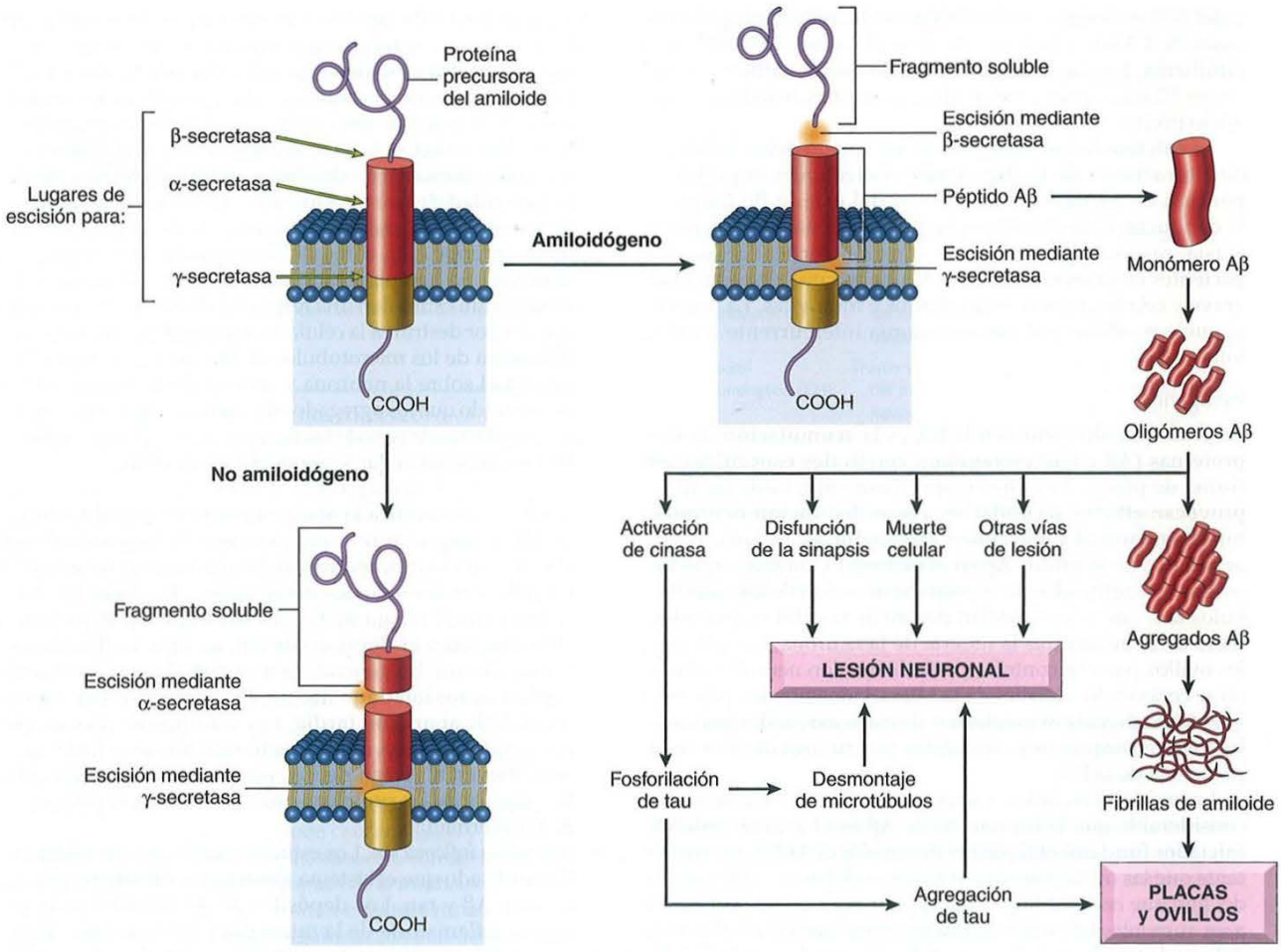


Figura 23.24 Producción del péptido Aβ y consecuencias en la enfermedad de Alzheimer. La escisión de la proteína precursora del amiloide por α-secretasa y γ-secretasa produce un péptido soluble inocuo, mientras que la escisión de la proteína precursora del amiloide mediante la enzima conversora del β-amiloide (BACE) y la γ-secretasa libera péptidos Aβ, que forman agregados patógenos y contribuyen a las placas y los ovillos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

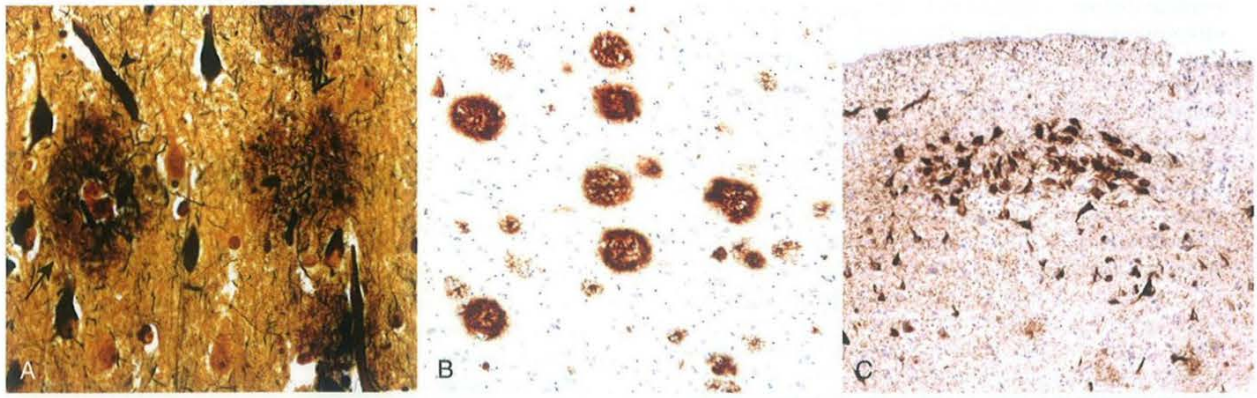


Figura 23.25 Enfermedad de Alzheimer. (A) Las placas *(flecha)* contienen un núcleo central de amiloide y una región circundante de axones distróficos (tinción de Bielschowsky). (B) Tinción inmunohistoquímica para amiloide β (Aβ). El péptido está presente en el núcleo de las placas y también en la región circundante. (C) Las neuronas contienen ovillos teñidos con un anticuerpo específico para tau.

booksmedicos.org

distróficos, a menudo alrededor de un núcleo de amiloide central (v. fig. 23.25A). El tamaño de esas placas varía desde 20 hasta 200 µm de diámetro. En su periferia se ven células de la microglía y astrocitos reactivos. Pueden encontrarse en el hipocampo y la amígdala, así como en la neocorteza, si bien las cortezas primarias motoras y sensitivas están relativamente conservadas hasta etapas finales de la enfermedad. El núcleo de amiloide contiene Aβ (v. fig. 23.25B). También pueden verse depósitos de Aβ sin una reacción axónica circundante; estas lesiones se denominan **placas difusas** y se encuentran en la corteza cerebral superficial, los ganglios de la base y la corteza del cerebelo, y pueden representar un estadio inicial del desarrollo de las placas.

Los **ovillos neurofibrilares** son haces de filamentos helicoidales pareados que se pueden ver como estructuras fibrilares basófilas en el citoplasma de las neuronas que desplazan o rodean el núcleo. Los ovillos pueden persistir después de que mueran las neuronas, convirtiéndose en una forma de patología extracelular. Habitualmente es posible identificarlos en las neuronas corticales, especialmente en la corteza entorrinal, y también en las células piramidales del hipocampo, en la amígdala, en el prosencéfalo basal y en los núcleos del rafe. Un componente principal de los filamentos helicoidales pareados es una proteína **tau hiperfosforilada** (v. fig. 23.25C).

En los portadores de mutaciones autosómicas dominantes causantes de EA, el depósito de Aβ y la formación de ovillos anteceden a la aparición de trastornos cognitivos hasta 15-20 años. Por este motivo, los criterios diagnósticos actuales valoran la carga y la distribución de los depósitos de amiloide, los ovillos y las placas axónicas, una constelación de alteraciones que se denominan **cambios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer.** La estadificación de cada uno de estos procesos, que sigue un patrón bastante constante en todos los individuos, se emplea para valorar la probabilidad de que las lesiones se traduzcan en deterioro cognitivo.

Degeneración del lóbulo frontotemporal

La degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT) incluye varios trastornos que afectan preferentemente a los lóbulos frontal y/o temporal. En consecuencia, estos trastornos comparten algunos rasgos clínicos, como un deterioro progresivo del lenguaje y cambios de personalidad. Se aplica el término *degeneración* para describir los cambios neuropatológicos, pero clínicamente estos síndromes se suelen llamar *demencias frontotemporales*. Según la distribución de la enfermedad (frontal o temporal), pueden predominar las alteraciones de conducta o las dificultades de lenguaje. En general, estos dos síntomas anteceden a las alteraciones de la memoria, dato que ayuda a diferenciar las DLFT y la EA en clínica. La aparición de los síntomas es más precoz en las DLFT que en la EA.

Además de la clasificación clínica, existen dos subgrupos anatomopatológicos, que se distinguen por la composición de las típicas inclusiones neuronales, que pueden contener tau o TDP43. Un subtipo bien reconocido de DLFT-tau es la *enfermedad de Pick*, que se asocia a inclusiones redondeadas y lisas que se llaman *cuerpos de Pick*. Ya se ha comentado anteriormente cómo los agregados de tau producen neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer. La otra forma principal de DLFT se caracteriza por agregados que contienen la proteína de unión al ADN/ARN TDP43 (DLFT-TDP43). No está claro cómo se produce la neurodegeneración en este caso, pero se sigue planteando una pérdida de la actividad de TDP43 o una ganancia de función tóxica por los agregados de proteína como alternativas. Las inclusiones neuronales de TDP43 se encuentran también en un gran porcentaje de los casos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Este solapamiento tiene repercusión clínica, porque muchos pacientes con ELA tienen evidencia de DLFT.

MORFOLOGÍA

El aspecto macroscópico es independiente del tipo de inclusiones y destaca una atrofia de extensión y gravedad variables de los lóbulos frontal y temporal, asociada a pérdida de neuronas y gliosis (fig. 23.26A,B). En la DLFT-tau, la lesión adicional característica es la existencia de ovillos neurofibrilares que contienen tau, parecidos a los presentes en la EA (fig. 23.26C). En la DLFT-TDP, existe una pérdida de expresión nuclear de TDP43 asociada a la aparición de inclusiones positivas para este marcador (fig. 23.26D).

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un trastorno de movimiento hipocinético debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. El *parkinsonismo* es el síndrome clínico caracterizado por temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad. Estos tipos de alteraciones motoras pueden encontrarse en una serie de enfermedades que lesionan las neuronas dopaminérgicas, que se proyectan desde la sustancia negra al estriado y que participan en el control de la actividad motora. El parkinsonismo puede deberse a fármacos, como los antagonistas de la dopamina, o toxinas, que producen lesiones selectivas en las neuronas dopaminérgicas. Dentro de las enfermedades neurodegenerativas, la mayor parte de los casos de parkinsonismo se deben a la EP, que se asocia a unas inclusiones de neuronas características, que contienen α-sinucleína.

Patogenia

La EP se asocia a la acumulación y agregación de proteínas, alteraciones mitocondriales y pérdida de neuronas en la sustancia negra y otras regiones del encéfalo. A partir de los datos sobre la genética de la EP, parece que los trastornos en la eliminación de las proteínas y los orgánulos por defectos en la autofagia y la degradación lisosómica juegan un papel patógeno en la enfermedad. Una evidencia y característica diagnóstica es el cuerpo de Lewy, una inclusión característica que contiene *α-sinucleína*, una proteína implicada en la transmisión sináptica. Aunque la EP es esporádica en la mayor parte de los casos, las mutaciones puntuales y las duplicaciones del gen que codifica la α-sinucleína producen una EP autosómica dominante. Los agregados de sinucleína se eliminan por autofagia (v. capítulo 2) y varias mutaciones asociadas a la EP afectan a genes cuyos productos (LRRK2, parkina, otros) participan en las vías de circulación del endosoma, involucradas en la autofagia. Se ha demostrado también que la heterocigosidad para la mutación de la glucocerebrosidasa que produce la enfermedad de Gaucher es un factor de riesgo de la EP. La glucocerebrosidasa es una enzima lisosómica, dato que también sugiere que un recambio anormal de los elementos celulares es la base para la aparición de una EP.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

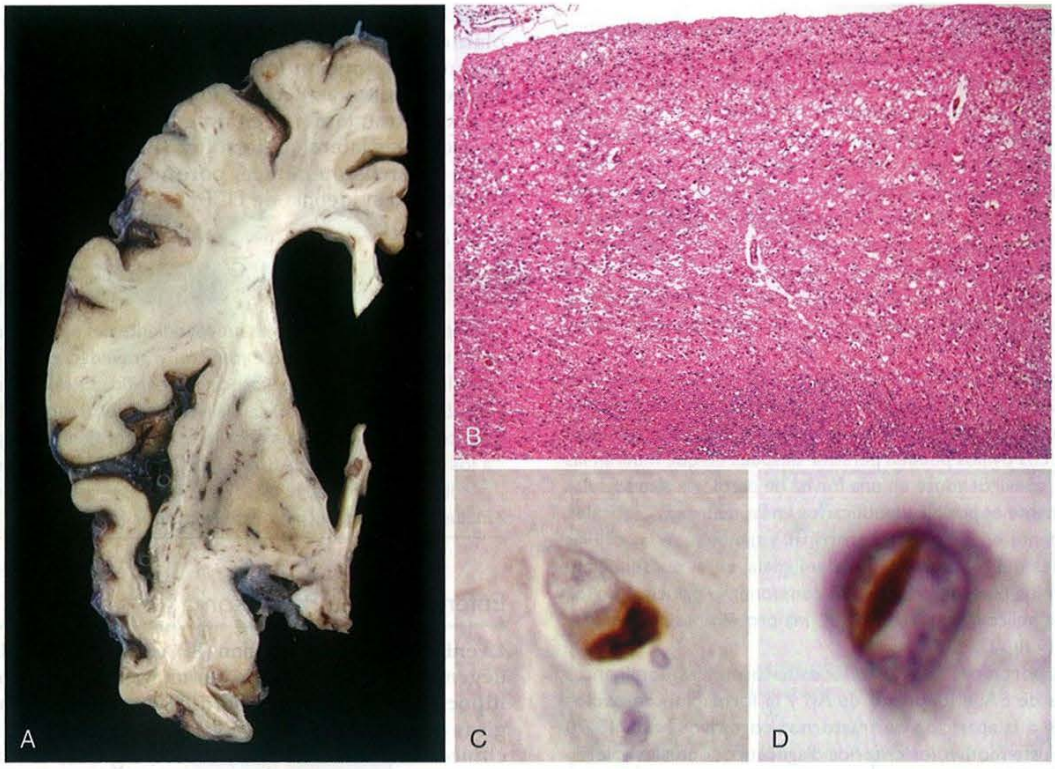


Figura 23.26 Degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT). (A) Atrofia de la corteza temporal comparada con la relativa conservación de la corteza frontal. (B) Pérdida grave de neuronas y gliosis en la región atrófica. (C) DLFT-tau. Inclusiones citoplásmicas que contienen TDP43 asociadas a la pérdida de inmunorreactividad normal del núcleo. (D) DLFT-TDP. Algunas variantes de DLFT se asocian a inclusiones intranucleares de TDP43 en las neuronas.

MORFOLOGÍA

En la autopsia, un hallazgo macroscópico típico es la palidez de la sustancia negra (fig. 23.27A,B) y del *locus ceruleus*. Microscópicamente, se observan características como la pérdida de neuronas catecolaminérgicas pigmentadas en esas regiones asociadas a gliosis. En las neuronas residuales pueden verse **cuerpos de Lewy** (fig. 23.27C). Se trata de inclusiones citoplásmicas eosinófilas, redondas o alargadas, y aisladas o múltiples. En el estudio ultraestructural, los cuerpos de Lewy están constituidos por filamentos finos compuestos por α-sinucleína y otras proteínas, incluidos los neurofilamentos y la ubicuitina. El otro hallazgo histopatológico importante es la presencia de **axones de Lewy,** axones distróficos que también contienen agregados de α-sinucleína. La tinción inmunohistoquímica para la α-sinucleína pone de manifiesto los cuerpos de Lewy y los axones de Lewy más sutiles en muchas regiones del encéfalo fuera de la sustancia negra y en las neuronas no dopaminérgicas, incluidas regiones del bulbo, la protuberancia, la amígdala y la corteza cerebral. Al final, pueden aparecer en las áreas subcorticales y la corteza cerebral. Cuando se afecta la corteza cerebral, aparecerá también demencia además de los trastornos del movimiento.

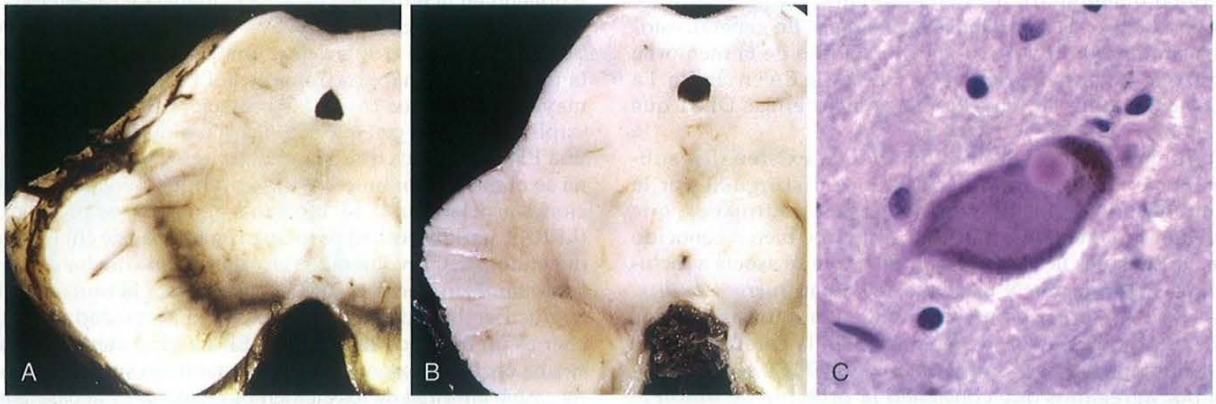


Figura 23.27 Enfermedad de Parkinson. (A) Sustancia negra normal. (B) Sustancia negra despigmentada en la enfermedad de Parkinson idiopática. (C) Cuerpo de Lewy en una neurona de la sustancia negra que se tiñe rosa.

booksmedicos.org

Características clínicas

Habitualmente, la EP se manifiesta como un trastorno del movimiento en ausencia de exposición tóxica u otra etiología conocida. La enfermedad suele evolucionar a lo largo de 10-15 años y, finalmente, ocasiona un enlentecimiento motor intenso hasta provocar una inmovilidad casi total. La muerte se produce como consecuencia de una neumonía por aspiración o un traumatismo debido a las caídas motivadas por la inestabilidad postural.

Los síntomas relacionados con el movimiento en la EP responden inicialmente a la L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), pero este tratamiento no frena la progresión de la enfermedad. Con el tiempo, la L-DOPA va perdiendo su eficacia y comienza a causar fluctuaciones de la función motora, que se convierten en fuente de problemas. Otro tratamiento para los síntomas motores de la EP es la estimulación cerebral profunda, en la que se implantan electrodos en el globo pálido o el núcleo subtalámico para modular el circuito de los ganglios basales, lo que con frecuencia permite reducir mucho la dosis de L-DOPA.

Aunque el trastorno del movimiento asociado a la pérdida de la vía dopaminérgica nigroestriada es una característica importante de la EP, es evidente que la enfermedad presenta otras manifestaciones clínicas y patológicas más extensas. Las lesiones del tronco del encéfalo (en el núcleo motor dorsal del vago y la formación reticular) previas a la afectación de la sustancia negra pueden determinar la aparición de trastornos del sueño, a menudo, antes de los problemas motores. La demencia, habitualmente con una evolución leve fluctuante y alucinaciones, aparece en muchos de los pacientes y se atribuye a la afectación de la corteza cerebral. Cuando la demencia se desarrolla en el primer año tras el inicio de los síntomas motores, se denomina *demencia con cuerpos de Lewy (DCL)*.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno del movimiento autosómico dominante que se asocia a la degeneración del estriado (caudado y putamen). El trastorno se caracteriza por movimientos espasmódicos involuntarios que afectan a todas las partes del cuerpo. Es típico el movimiento de contorsión de las extremidades. La enfermedad es implacablemente progresiva y provoca la muerte después de una evolución media de unos 15 años. Entre los primeros síntomas cognitivos se encuentran la pérdida de memoria y los trastornos del pensamiento y del afecto, y puede evolucionar a una demencia grave. Dentro de esos cambios conductuales precoces, la EH comporta un aumento del riesgo de suicidio.

Patogenia

La EH se debe a expansiones por repetición del trinucleótido CAG en un gen localizado en el cromosoma 4p16.3 que codifica la proteína huntingtina. Los alelos normales contienen entre 11 y 34 copias de la repetición. En los alelos que causan la enfermedad, el número de repeticiones aumenta, en ocasiones hasta varios cientos. Existe una correlación importante entre genotipo y fenotipo, y la enfermedad debuta más temprano cuanto mayor sea el número de repeticiones. No obstante, la evolución ya no depende de la longitud de la repetición cuando aparecen los síntomas. El aumento de las expansiones de las repeticiones de CAG (que codifican la glutamina) se produce durante la espermatogenia, por lo que la transmisión paterna se puede asociar a un inicio más temprano en la siguiente generación, un fenómeno que se conoce como *anticipación* (v. capítulo 7).

La EH parece deberse a una ganancia de función tóxica relacionada con el tracto de poliglutamina ampliado de la huntingtina. La proteína mutante es sometida a ubicuitinación y proteólisis, lo que da lugar a fragmentos que pueden formar agregados intranucleares de gran tamaño. Igual que sucede en otras enfermedades degenerativas, los agregados más pequeños de los fragmentos de la proteína anómala parecen ser tóxicos. Se ha demostrado que estos agregados pueden producir una serie de daños, como el secuestro de los factores de transcripción, la alteración de las vías de degradación de las proteínas y perturbación de la función mitocondrial. También es probable que algunas combinaciones de todas esas alteraciones contribuyan a la patogenia de la EH.

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, el cerebro es pequeño y muestra una atrofia del núcleo caudado muy llamativa y, en ocasiones, del putamen, aunque menos importante (fig. 23.28). El globo pálido puede estar atrofiado de forma secundaria, y los ventrículos lateral y tercero están dilatados. Asimismo, es frecuente ver atrofia en el lóbulo frontal, no tan frecuentemente en el lóbulo parietal y, en ocasiones, en toda la corteza.

El examen microscópico muestra una pérdida importante de neuronas procedentes de las regiones afectadas del estriado junto con gliosis. Las neuronas espinosas de tamaño mediano que liberan los neurotransmisores ácido γ-aminobutírico (GABA), encefalina, dinorfina y sustancia P son especialmente sensibles y desaparecen en las primeras fases de la enfermedad. Existe una correlación importante entre el grado de degeneración del estriado y la intensidad de los síntomas motores, así como una asociación entre la pérdida de neuronas corticales y la demencia. En las neuronas residuales del estriado y la corteza se encuentran inclusiones intranucleares que contienen agregados de la proteína huntingtina ubicuitinada (v. fig. 23.28, *recuadro*).

Ataxias espinocerebelosas

Las ataxias espinocerebelosas (AEC) son un grupo heterogéneo con varias docenas de enfermedades con hallazgos clínicos que combinan una ataxia cerebelosa y sensitiva, espasticidad y neuropatía periférica sensitivomotora. Se distinguen entre sí por las diferencias en las mutaciones causantes, los patrones de herencia, la edad de inicio, y los signos

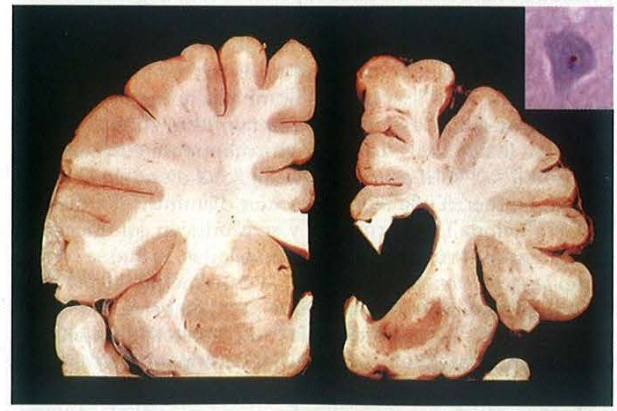


Figura 23.28 Enfermedad de Huntington. Hemisferio normal *(izquierda)* comparado con un hemisferio con enfermedad de Huntington *(derecha)* que muestra atrofia del estriado y dilatación ventricular. *Recuadro.* La inclusión intranuclear en una neurona cortical es intensamente inmunorreactiva para ubicuitina. *(Fotografía macroscópica por cortesía del Dr. Vonsattel, Columbia University, New York, New York.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y síntomas. Este grupo de enfermedades afecta en grado variable a la corteza cerebelosa, la médula espinal, otras regiones del cerebro y nervios periféricos. En las zonas afectadas, se aprecia la degeneración de las neuronas, a menudo sin otros cambios histopatológicos propios, y se asocia a gliosis leve. Otros síntomas clínicos que acompañan a la ataxia ayudan a distinguir los subtipos perfectamente definidos. Aunque se han identificado muchos tipos genéticos diferentes de AEC, aún quedan muchos casos que no se pueden encuadrar en alguna de las formas ya caracterizadas.

Igual que sucede en la EH, varias formas de AEC se deben a expansiones por repetición de CAG que codifican los tractos de poliglutamina en varios genes. En esas formas de AEC, igual que sucede en la EH, se encuentran inclusiones intranucleares neuronales que contienen la proteína anómala, y se detecta una correlación inversa entre el grado de expansiones por repetición y la edad de inicio. Otras AEC se deben a expansiones por repetición en regiones no traducidas o a otros tipos de mutaciones.

La *ataxia de Friedreich* es un trastorno autosómico recesivo que, en general, se manifiesta en la primera década de la vida con ataxia durante la marcha, seguida de torpeza de las manos y disartria. La mayoría de los pacientes desarrollan pie cavo y cifoscoliosis, con una alta incidencia de enfermedad cardíaca y diabetes. Normalmente, la enfermedad se debe a una expansión por repeticiones del trinucleótido GAA en el gen que codifica la frataxina, una proteína que regula las concentraciones de hierro en la célula, en particular en las mitocondrias. La expansión por repeticiones disminuye las concentraciones de la proteína mediante el silenciamiento de la transcripción; la diminución de las concentraciones de frataxina provoca disfunción mitocondrial y aumento del daño oxidativo.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es consecuencia de la muerte de neuronas motoras inferiores, en la médula espinal y en el tronco del encéfalo, así como de las superiores (células de Betz), en la corteza motora. La pérdida de neuronas motoras inferiores provoca la desnervación de los músculos, atrofia muscular («amiotrofia» de la afección), debilidad y fasciculaciones, mientras que la pérdida de las neuronas motoras superiores da lugar a paresia, hiperreflexia y espasticidad, junto con el signo de Babinski. Otra consecuencia más de la pérdida de neuronas motoras superiores es la degeneración de los tractos corticoespinales de la porción lateral de la médula espinal («esclerosis lateral»). La sensibilidad suele estar conservada, pero el deterioro cognitivo es frecuente.

La enfermedad afecta a los hombres con una frecuencia algo mayor que a las mujeres. Se manifiesta clínicamente a partir de los 40 años de edad. Normalmente empieza con una debilidad sutil asimétrica de la zona distal de la extremidad. La fuerza y la masa muscular disminuyen a medida que evoluciona la enfermedad y se producen contracciones involuntarias de unidades motoras aisladas, lo que se conoce como *fasciculaciones*. Finalmente, la enfermedad afecta a los músculos respiratorios, por lo que provoca brotes repetidos de infección pulmonar, que son la causa habitual de la muerte. El equilibrio entre la afectación de las neuronas motoras superiores e inferiores puede variar, si bien ambas están afectadas en la mayoría de los pacientes. En algunos casos, la degeneración de los núcleos motores de la parte inferior del tronco del encéfalo se produce pronto y evoluciona con rapidez, un patrón de enfermedad que se conoce como *esclerosis lateral amiotrófica bulbar*. Con este patrón de enfermedad, predominan las anomalías de la deglución y del habla.

Patogenia

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, alrededor del 10% son familiares, principalmente con herencia autosómica dominante. La enfermedad familiar comienza a edades más tempranas que la forma esporádica, pero ambas siguen una evolución clínica similar cuando aparecen los síntomas. Las mutaciones del gen de la superóxido dismutasa, *SOD1*, en el cromosoma 21 fueron la primera causa genética identificada de ELA y se encuentran en un 20% de las formas familiares. Se cree que estas mutaciones generan proteínas SOD1 mal plegadas anormales, que pueden activar una respuesta frente a las proteínas desplegadas y producir así la muerte neuronal por apoptosis.

Se han identificado una serie de locus genéticos que se asocian a la ELA. La causa más frecuente de ELA familiar es una expansión de hexanucleótidos en un gen con el curioso nombre *C9orf72*, que también se expande con frecuencia en la degeneración del lóbulo frontotemporal. La proteína codificada por *C9orf72* se asocia a las proteínas de unión al ARN; es interesante que los otros dos genes cuyas mutaciones se asocian a ELA, *TDP43* (asociado también a la DLFT) y *FUS*, codifiquen proteínas de unión al ARN. Esta convergencia sugiere que una alteración del procesamiento del ARN contribuye de forma directa o indirecta a la patogenia de la ELA, aunque no está claro cómo se encuadran en este escenario las mutaciones de *SOD1* y todavía falta mucho por descubrir. Como cabría esperar dado este solapamiento genético, existen ciertas similitudes entre la ELA y la DLFT, como el deterioro cognitivo.

MORFOLOGÍA

Los cambios macroscópicos más llamativos se encuentran en las raíces anteriores de la médula espinal, que son finas y grises. En casos especialmente graves, se identifica una ligera atrofia de la circunvolución precentral (corteza motora) debido a la muerte de las neuronas motoras superiores. El examen microscópico muestra la **reducción del número de neuronas en el asta anterior,** siguiendo la médula espinal, asociada a gliosis reactiva y pérdida de las fibras mielínicas de la raíz anterior. Se encuentran alteraciones parecidas, con afectación de los núcleos de los pares craneales motores, salvo de los que controlan los músculos extraoculares, que están respetados en todos los casos que sobreviven a largo plazo con pocas excepciones. Pueden encontrarse inclusiones citoplásmicas que contienen TDP43 en un grupo de casos. Los músculos esqueléticos muestran atrofia neurógena tras la pérdida de la inervación por la muerte de las células del asta anterior.

RESUMEN

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

- Las enfermedades neurodegenerativas causan síntomas que dependen del patrón de afectación cerebral. La enfermedad cortical suele manifestarse como cambios cognitivos, alteraciones de la personalidad y alteraciones de memoria. Normalmente, las afecciones de los ganglios de la base se manifiestan como trastornos del movimiento.
- Muchas de las enfermedades neurodegenerativas se asocian a varios agregados de proteínas, que sirven como características de las entidades. Las formas familiares de estos trastornos se asocian a mutaciones de los genes que codifican esas proteínas o que controlan su metabolismo. Algunos de estos agregados

booksmedicos.org

proteicos pueden mostrar características parecidas a los priones, que facilitan la diseminación de una célula a la siguiente.
- Dentro de las demencias, la enfermedad de Alzheimer (con placas de Aβ y ovillos de tau) es la más frecuente; otras enfermedades que producen principalmente demencia son las distintas variantes de la DLFT (tanto las que se asocian a lesiones que contienen tau como las que muestran otros tipos de inclusiones) y la demencia con cuerpos de Lewy (lesiones que contienen α-sinucleína).
- Dentro de los trastornos de movimiento hipocinéticos, la enfermedad de Parkinson es el más frecuente y muestra inclusiones que contienen α-sinucleína.
- La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la variante más frecuente de enfermedad de neuronas motoras y existen formas esporádicas y algunas con distintas causas genéticas.

TUMORES

La incidencia anual de tumores en el SNC varía de 10 a 17 casos por cada 100.000 personas para los tumores intracraneales y de 1 a 2 por cada 100.000 habitantes en el caso de los tumores intramedulares. Entre la mitad y tres cuartas partes de los tumores son primarios, y el resto, metastásicos. Los del SNC suponen una proporción mayor entre los cánceres infantiles y son responsables de hasta el 20% de todos los tumores pediátricos. Las neoplasias del SNC en la infancia difieren de las encontradas en adultos, tanto por el subtipo histológico como por su localización. En la infancia, los tumores se desarrollan con mayor probabilidad en la fosa posterior; mientras que en los adultos, la mayoría de ellos son supratentoriales.

Los tumores del sistema nervioso tienen características exclusivas que los diferencian de los procesos neoplásicos que afectan a otras zonas del cuerpo.
- Esos tumores no siguen estadios premalignos o *in situ* morfológicamente evidentes, como sucede con los carcinomas.
- Incluso las lesiones de bajo grado pueden infiltrar regiones extensas del cerebro y provocar defectos clínicos graves, imposibilidad de resección y peor pronóstico.
- La localización anatómica de la neoplasia puede influir en la evolución, con independencia de la clasificación histológica, debido a los efectos locales (p. ej., un meningioma benigno puede causar parada cardiorrespiratoria por compresión del bulbo raquídeo).
- Incluso los gliomas más malignos no se suelen diseminar fuera del SNC.

Gliomas

Los gliomas son tumores del parénquima cerebral que durante mucho tiempo se han clasificado como *astrocitomas, oligodendrogliomas* y *ependimomas* por su parecido morfológico con los distintos tipos de células gliales. La información genética que se ha ido obteniendo ha permitido saber que los gliomas son una familia característica a nivel molecular de lesiones neoplásicas, independientemente del aspecto histológico. A pesar de todo, los patrones histológicos siguen aportando información diagnóstica y terapéutica, aunque los datos moleculares permiten refinarla. Los gliomas difusos son la inmensa mayoría de los gliomas en adultos e incluyen astrocitomas difusos y oligodendrogliomas.

Astrocitoma difuso

Los astrocitomas representan el 80% de los gliomas en el adulto. Son más frecuentes entre los 30 y los 60 años. Normalmente, se localizan en los hemisferios cerebrales. Los signos y síntomas de presentación más frecuentes son convulsiones, cefaleas y defectos neurológicos focales relacionados con la localización anatómica de la afectación. **A partir de las características histológicas, los astrocitomas se clasifican en tres grupos: astrocitoma difuso (grado II), astrocitoma anaplásico (grado III) y glioblastoma (grado IV), con un pronóstico cada vez más sombrío a medida que aumenta el grado.** Existen cada vez más evidencias de que el subtipo genético aporta información pronóstica adicional importante.

Los astrocitomas difusos pueden mantenerse estacionarios durante varios años, pero evolucionan en algún momento. La supervivencia media supera 5 años. Finalmente, los pacientes presentan un deterioro clínico rápido que se correlaciona con la aparición de las características anaplásicas y con un crecimiento tumoral más rápido. Otros pacientes se presentan con el glioblastoma desde el inicio. El pronóstico es muy malo cuando aparecen las características histológicas de este tumor. Con tratamiento (resección, radioterapia y quimioterapia), la mediana de supervivencia es de solo 15 meses.

MORFOLOGÍA

Los astrocitomas de grado II y III son tumores grises infiltrantes mal definidos que expanden y distorsionan el cerebro, al que van infiltrando sin formar una masa definida (fig. 23.29A). Macroscópicamente, siempre se observa infiltración que supera los márgenes visibles. En la superficie de corte, el tumor es firme o blando y gelatinoso, a veces con degeneración quística. En el glioblastoma, es característico encontrar variaciones en el aspecto macroscópico del tumor en las distintas regiones (fig. 23.29B). Algunas áreas son firmes y blancas, otras son blandas y amarillas (como consecuencia de la necrosis tisular), y otras muestran regiones de degeneración quística y hemorragia.

Microscópicamente, los astrocitomas de grado bajo (grado II de la OMS) se caracterizan por un incremento leve o moderado del número de núcleos en las células de la glía, con pleomorfismo nuclear variable y un entramado denso interpuesto de prolongaciones de células astrocíticas positivas con la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), las cuales confieren un aspecto fibrilar al fondo. El tránsito entre el tejido neoplásico y el normal es indiferenciado, y pueden verse células tumorales infiltrando el tejido normal a muchos centímetros de la lesión principal. Los astrocitomas anaplásicos muestran regiones de celularidad más densa y mayor pleomorfismo nuclear, en las que se encuentran figuras mitóticas. El glioblastoma presenta un aspecto histológico similar al del astrocitoma anaplásico, además de necrosis (suelen presentarse como bandas serpiginosas de necrosis con empalizadas de células tumorales en los márgenes) o proliferación microvascular (fig. 23.29C).

Oligodendroglioma

Los oligodendrogliomas representan un 5-15% de los gliomas y se suelen detectar en la cuarta y quinta décadas de la vida. Los pacientes pueden referir síntomas neurológicos de años de evolución, que con frecuencia incluyen convulsiones. Las lesiones suelen afectar a los hemisferios cerebrales, sobre todo en los lóbulos frontal y temporal. La combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia consigue una supervivencia media de 10-20 años en los tumores bien diferenciados (grado II de la OMS) o 5-10 años en los oligodendrogliomas anaplásicos (grado III de la OMS).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

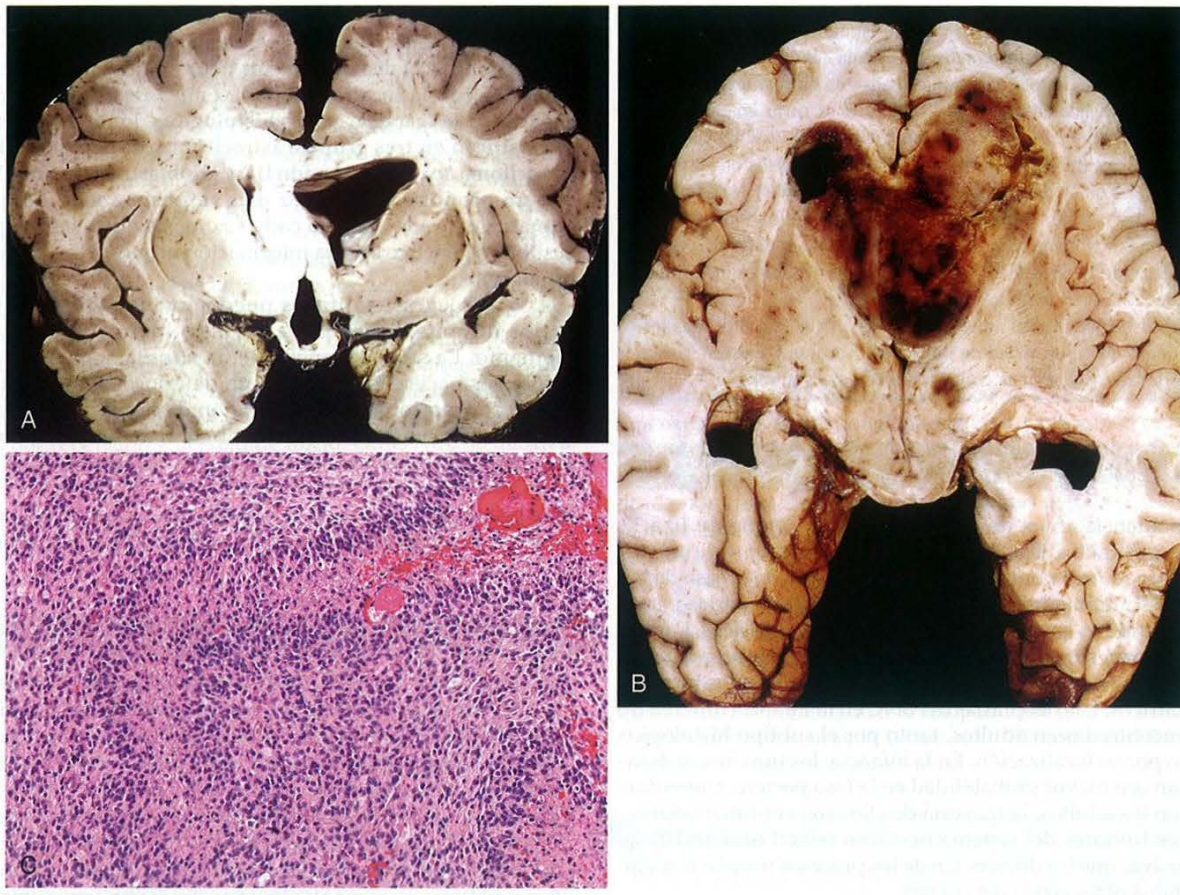


Figura 23.29 Astrocitomas difusos. (A) Astrocitoma de grado II, tal como se ve con la sustancia blanca expandida del hemisferio cerebral izquierdo, y cuerpo calloso y fórnix engrosados. (B) El glioblastoma aparece como una masa infiltrante necrótica y hemorrágica. (C) El glioblastoma es un tumor de celularidad densa con necrosis y núcleos de células tumorales en seudoempalizadas a lo largo del borde de la zona necrótica.

MORFOLOGÍA

Los oligodendrogliomas bien diferenciados (grado II de la OMS) son tumores infiltrantes que forman masas gelatinosas grisáceas y pueden contener quistes, hemorragia focal y calcificación. El estudio microscópico revela un tumor constituido por sábanas de células regulares de núcleos esféricos con una cromatina finamente granular (parecida a la de los oligodendrocitos normales) rodeados por un halo claro de citoplasma (fig. 23.30). El tumor contiene típicamente una red delicada de capilares anastomosados. La calcificación, que se encuentra hasta en un 90% de los tumores, va desde focos microscópicos a depósitos masivos. La actividad mitótica suele ser baja. El oligodendroglioma anaplásico (grado III de la OMS) es una variante más agresiva con mayor densidad celular, anaplasia nuclear, aumento del número de mitosis y con frecuencia proliferación microvascular.

Genética y patogenia

Se han descrito varias alteraciones genéticas responsables de tumores en los gliomas.

- Las mutaciones de los genes de la *isocitrato deshidrogenasa (IDH)* se suelen encontrar en los astrocitomas de grado II y los oligodendrogliomas. Estas mutaciones pueden afectar a IDH1 o IDH2 y determinan un aumento de la producción de 2-hidroxiglutarato, que interfiere en la actividad de varias enzimas que regulan la expresión de los genes (v. capítulo 6).
- Las mutaciones del promotor de la *telomerasa*, que contribuyen a la inmortalización de las células tumorales (v. capítulo 6), se describen en los glioblastomas y otros tumores astrocíticos. En los tumores con mutaciones de IDH, son poco frecuentes las mutaciones de la telomerasa; por el contrario, estos tumores suelen tener mutaciones con pérdida de función de *ATRX*, que normalmente suprime los acontecimientos de recombinación que permiten mantener la longitud de los telómeros, un mecanismo que se conoce como elongación alternativa de los telómeros.
- En los oligodendrogliomas, existen codeleciones de segmentos de los cromosomas 1p y 19q. Se desconoce el mecanismo por el cual estas alteraciones cromosómicas determinan la morfología del tumor y la respuesta al tratamiento.
- Otras alteraciones genéticas, que también son frecuentes en los tumores externos al SNC, son las mutaciones que determinan la sobreexpresión del receptor de EGF y otras tirosina cinasas receptoras o que inhiben p53 o RB (v. capítulo 6).

Gliomas de la línea media

Los gliomas de la línea media suelen originarse en el tronco del encéfalo (en concreto en la protuberancia) y también en

booksmedicos.org

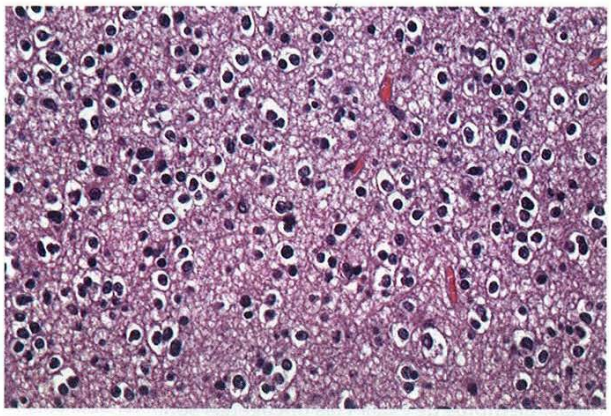


Figura 23.30 En el oligodendroglioma las células tumorales tienen núcleos redondos, a menudo con halo citoplásmico. Los vasos sanguíneos del fondo son finos y pueden formar un patrón entrelazado.

la médula espinal y el tálamo. Son lesiones infiltrantes y producen un importante deterioro neurológico por alteración de las estructuras vecinas esenciales. Aunque pueden no tener características de alto grado, como la necrosis o la proliferación vascular, suelen presentar un comportamiento agresivo. Estas lesiones tienen típicamente mutaciones puntuales adquiridas en la histona H3, cuya consecuencia es la pérdida de un residuo de lisina que es la diana de las modificaciones tras la traducción que regulan la expresión génica, otro ejemplo de la oncogenia a través de la alteración del «epigenoma» de la célula tumoral. Todavía se tiene que determinar cómo esta mutación contribuye a la transformación celular.

Astrocitoma pilocítico

Los astrocitomas pilocíticos son tumores relativamente benignos que habitualmente afectan a niños y adultos jóvenes. Se localizan con mayor frecuencia en el cerebelo, pero también pueden afectar al tercer ventrículo, a las vías ópticas, a la médula espinal y, en ocasiones, a los hemisferios cerebrales. A menudo se observa un quiste asociado al tumor y la aparición de los síntomas tras la resección incompleta de las lesiones puede relacionarse con el aumento de tamaño del quiste en lugar del crecimiento del componente sólido. Los tumores que afectan al hipotálamo son especialmente problemáticos, ya que su resección no puede ser completa.

Un elevado porcentaje de los astrocitomas pilocíticos tienen mutaciones o translocaciones activadoras que afectan al gen que codifica la serina/treonina cinasa BRAF, con la consiguiente activación de la vía de transmisión de señales de MAPK. Los astrocitomas pilocíticos no presentan mutaciones en *IDH1* e *IDH2*, lo que confirma que son distintos de los gliomas difusos de bajo grado.

MORFOLOGÍA

El astrocitoma pilocítico a menudo es quístico, con un nódulo mural en la pared del quiste; si es sólido, suele estar bien delimitado. El tumor está formado por células bipolares con prolongaciones «pilosas» largas y finas que son positivas para GFAP. Es frecuente encontrar fibras de Rosenthal, cuerpos granulares eosinófilos y microquistes, mientras que la necrosis y las mitosis son poco frecuentes.

Ependimoma

El ependimoma se origina más a menudo siguiendo el sistema ventricular revestido por epéndimo, incluido el canal central de la médula espinal. En los primeros 20 años de vida, se presentan habitualmente cerca del cuarto ventrículo y constituyen el 5-10% de los tumores primarios del cerebro en ese grupo de edad. En los adultos, la médula espinal es la localización más frecuente. Los tumores que se ubican en ella son particularmente frecuentes en asociación con la neurofibromatosis de tipo 2 (v. capítulo 22). Cuando se consigue la resección completa, la evolución clínica de los ependimomas supratentoriales y medulares es mejor que la de los tumores de la fosa posterior.

MORFOLOGÍA

En el cuarto ventrículo, los ependimomas suelen presentarse como masas sólidas o papilares que se extienden desde el suelo ventricular. Los tumores están formados por células con núcleos regulares redondos u ovoides y cromatina homogénea abundante. Entre los núcleos se observa un fondo fibrilar de densidad variable. Las células tumorales pueden formar estructuras redondeadas o alargadas **(rosetas, canales)** que son similares al canal ependimario embriológico, con prolongaciones largas y tenues que llegan hasta la luz (fig. 23.31). Con mayor frecuencia, forman **seudorrosetas perivasculares** en las que las células tumorales se organizan alrededor de los vasos, con una zona interpuesta que contiene prolongaciones finas del epéndimo. Los ependimomas anaplásicos muestran una alta densidad celular, elevados índices mitóticos, necrosis, proliferación microvascular y diferenciación ependimaria no tan evidente.

Tumores neuronales

Mucho menos frecuentes que los gliomas, los tumores constituidos por células con características neuronales son típicamente lesiones de bajo grado, que suelen debutar con convulsiones. Aunque muchos tumores pueden tener algo de diferenciación neuronal, las lesiones de este grupo están constituidas principalmente por células que expresan marcadores neuronales, como sinaptofisina y neurofilamentos.

- El *neurocitoma central* es una neoplasia de bajo grado que se encuentra dentro del sistema ventricular y adyacente a él (principalmente, en los ventrículos lateral o tercero); se caracteriza por núcleos redondos y uniformes distribuidos a intervalos regulares y, a menudo, islotes de neurópilo.

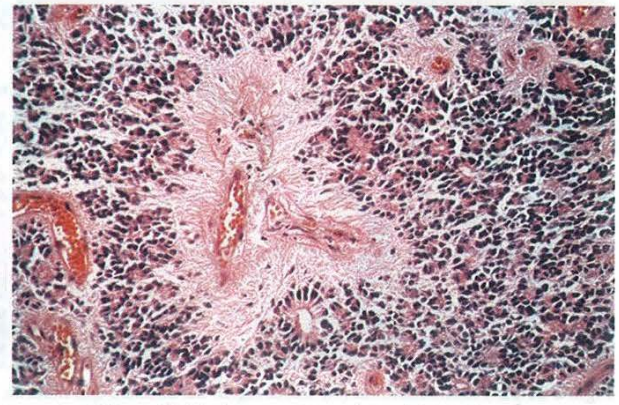


Figura 23.31 Aspecto microscópico del ependimoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

- El *tumor neuroepitelial disembrioplásico* es un tumor característico de bajo grado de niños y adultos jóvenes, que crece lentamente y suele debutar con convulsiones; el pronóstico tras la resección es favorable. Se localiza típicamente en la parte superficial del lóbulo temporal y está constituido por células neuronales pequeñas redondeadas dispuestas en columnas y alrededor de unos ejes centrales de prolongaciones.
- Los *gangliogliomas* son tumores con una mezcla de elementos gliales, en general astrocitoma de bajo grado y neuronas de aspecto maduro. La mayoría de estos tumores crecen lentamente y suelen debutar con convulsiones. Aproximadamente un 20-50% de los gangliogliomas tienen mutaciones puntuales en el gen *BRAF*.

Neoplasias embrionarias (primitivas)

Algunos tumores de origen neuroectodérmico presentan un aspecto de «células redondas pequeñas» primitivas que recuerda al de las células progenitoras normales que se encuentran en un SNC en desarrollo. A menudo la diferenciación es mínima, pero puede evolucionar siguiendo muchas estirpes. El más frecuente es el *meduloblastoma*, que representa el 20% de los tumores cerebrales en pacientes pediátricos.

Meduloblastoma

El meduloblastoma se presenta, predominantemente en niños y exclusivamente en el cerebelo. Casi siempre expresa marcadores neuronales y gliales, al menos en cierto grado. Es un tumor muy maligno, y el pronóstico de los casos no tratados es nefasto. No obstante, se trata de un tumor extremadamente radiosensible. La tasa de supervivencia a 5 años puede llegar hasta el 75% tras el tratamiento mediante resección total, quimioterapia y radioterapia. Existen una serie de patrones histológicos en el meduloblastoma, que informan sobre el pronóstico y se correlacionan parcialmente con la genética de base.

MORFOLOGÍA

En los niños, los meduloblastomas se localizan en la línea media del cerebelo. En el adulto, son más frecuentes los tumores laterales. A menudo se trata de neoplasias bien delimitadas, grises y friables, y pueden alcanzar la superficie de la folia cerebelosa y afectar a las leptomeninges (fig. 23.32A). Los meduloblastomas son estructuras con celularidad densa que forma sábanas de células anaplásicas («azules pequeñas») (fig. 23.32B). Las células tumorales son pequeñas, con citoplasma escaso y núcleos hipercromáticos; las mitosis son abundantes. Es frecuente ver diferenciación neuronal focal en forma de rosetas, que se parecen mucho a las que se encuentran en los neuroblastomas. Se caracterizan por células tumorales primitivas que rodean a una zona del neurópilo central (material rosa tenue formado por prolongaciones neuronales).

Patogenia

El análisis genético de los meduloblastomas ha identificado varios subtipos con distinto pronóstico clínico. Actualmente, se divide el meduloblastoma en grupos distintos cuyas vías patógenas fundamentales y mutaciones conductoras son distintas. Ejemplos de estas vías oncógenas son:

- *Activación de la vía Wnt*, que suele asociarse a mutaciones con ganancia de función del gen de la β-catenina; tienen el pronóstico más favorable dentro de todos los subtipos genéticos y suelen corresponderse a tumores de tipo clásico.
- *Activación de la vía Hedgehog*, que se suele asociar a mutaciones con pérdida de función de *PTCH1*, un regulador negativo de Hedgehog; estos tumores tienen un pronóstico intermedio, aunque la presencia simultánea de mutaciones de *TP53* determina un pronóstico muy malo.
- *Sobreexpresión de MYC*, por amplificación de MYC u otros cambios que aumentan la expresión; estos tumores se asocian al peor pronóstico.

Se están realizando ensayos clínicos para ajustar el tratamiento dirigido a las alteraciones moleculares, con el fin de evitar la radioterapia si es posible.

Otros tumores parenquimatosos

Linfoma primario del sistema nervioso central

El linfoma primario del SNC, que se presenta, principalmente, como un linfoma difuso de linfocitos B grandes, representa el 2% de los linfomas extraganglionares y el 1% de los tumores intracraneales. Es la neoplasia más frecuente en el SNC en pacientes inmunodeprimidos, en los que los tumores son casi siempre positivos para el virus de Epstein-Barr (VEB). En las poblaciones no inmunodeprimidas, el espectro de edad es relativamente amplio, y su incidencia aumenta después de

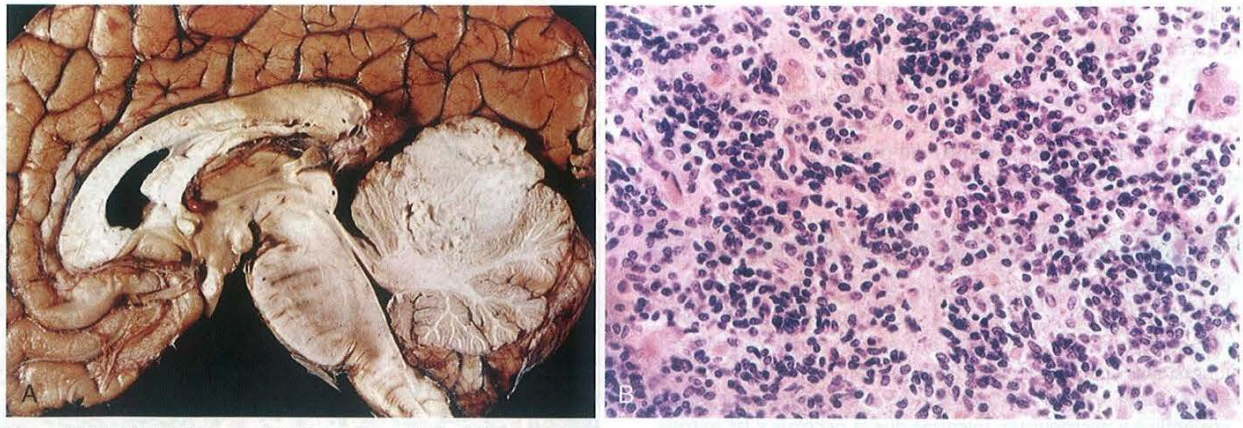


Figura 23.32 Meduloblastoma. (A) Corte sagital del encéfalo que muestra un meduloblastoma con afectación de la parte superior del vermis cerebeloso. (B) Imagen microscópica de un meduloblastoma que muestra células tumorales azules y pequeñas de aspecto primitivo.

booksmedicos.org

los 60 años de edad. Con independencia del contexto clínico, el linfoma cerebral primario es una enfermedad agresiva con una respuesta relativamente mala a la quimioterapia en comparación con los linfomas periféricos.

Es frecuente encontrar nódulos tumorales múltiples en el parénquima cerebral de los pacientes con linfoma cerebral primario, si bien la afectación de sitios fuera del SNC es poco frecuente. En cambio, el linfoma que se origina fuera del SNC raramente se disemina hacia el parénquima cerebral y, cuando lo hace, el tumor también suele afectar al LCR o a las meninges.

MORFOLOGÍA

A menudo, las lesiones afectan a las estructuras grises profundas, así como a la sustancia blanca y a la corteza. La diseminación periventricular es frecuente. Los tumores están relativamente bien definidos en comparación con las neoplasias de la glía, pero no son tan delimitados como las metástasis. Los tumores asociados al VEB con frecuencia muestran áreas extensas de necrosis. Casi siempre se trata de linfomas agresivos de linfocitos B grandes, si bien pueden encontrarse otros tipos histológicos. Microscópicamente, las células linfoides malignas se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos e infiltran el parénquima cerebral circundante. El diagnóstico se confirma con inmunohistoquímica para los marcadores de los linfocitos B, como CD20, que también es una diana para los anticuerpos terapéuticos.

Tumores de células germinales

Los *tumores de células germinales* cerebrales primarios se presentan siguiendo la línea media, principalmente en las regiones pineal y supraselar. Suponen el 0,2-1% de los tumores cerebrales en personas de ascendencia europea, pero pueden suponer hasta el 10% en la etnia japonesa. Se trata de tumores que afectan a jóvenes, de forma que hasta en el 90% de los casos se presentan durante los primeros 20 años de vida. Los tumores de células germinales de la región pineal muestran un predominio muy importante en hombres. El tumor de células germinales primario del SNC más frecuente es el *germinoma*, el cual es muy similar al seminoma testicular (v. capítulo 18). También se produce la afectación secundaria del SNC por los tumores de células germinales gonadales metastásicos.

Meningiomas

Los *meningiomas* son tumores predominantemente benignos que se originan a partir de las células meningoteliales de la aracnoides. Suelen presentarse en adultos y, a menudo, aparecen unidos a la duramadre. Los meningiomas pueden encontrarse siguiendo las superficies externas del cerebro y también dentro del sistema ventricular, donde se originan a partir de las células estromales de la aracnoides del plexo coroideo. Los pacientes suelen acudir a consulta por presentar síntomas difusos no localizados o signos focales secundarios a la compresión del cerebro adyacente. La mayor parte de los meningiomas se separan con facilidad del encéfalo subyacente, pero algunos tumores son infiltrantes, un rasgo asociado a un aumento del riesgo de recidivas. El pronóstico global depende del tamaño y de la localización de la lesión, de su accesibilidad en la cirugía y del grado histológico.

Cuando una persona tiene meningiomas múltiples, especialmente asociados a schwannomas del par craneal VIII o a tumores de la glía, se debe considerar el diagnóstico de neurofibromatosis de tipo 2 (NF2; v. capítulo 22). Aproximadamente la mitad de los meningiomas no asociados a NF2 tienen mutaciones somáticas con pérdida de función en el gen supresor tumoral *NF2* en el brazo largo del cromosoma 22 (22q). Esas mutaciones se encuentran en todos los grados de meningioma, lo que indica que están relacionadas con el inicio del tumor. En los tumores esporádicos que no contienen mutaciones en *NF2*, se han descrito otras mutaciones conductoras, incluidas las que afectan a los genes que regulan la vía Hedgehog y varias moléculas transmisoras de señales y factores de transcripción.

MORFOLOGÍA

Los **meningiomas** (grado I de la OMS) crecen como masas bien definidas con base en la duramadre y pueden llegar a comprimir el cerebro, pero normalmente sin infiltrarlo (fig. 23.33A). Pueden extenderse por el hueso suprayacente. Los distintos patrones histológicos incluyen **meningotelial,** que recibe este nombre por la presencia de cúmulos arremolinados densos de células sin membranas celulares visibles; **fibroblástico,** con células elongadas y abundantes depósitos de colágeno; **transicional,** con rasgos de tipo meningotelial y fibroblástico; **psamomatoso,** con numerosos cuerpos de psamoma (fig. 23.33B), y **secretor,** con espacios seudoglandulares que contienen un material eosinófilo positivo para PAS.

Los **meningiomas atípicos** (grado II de la OMS) se reconocen por presencia de muchas mitosis o llamativos nucléolos; aumento de la celularidad; patrón de crecimiento sin patrón; relación núcleo:citoplasma aumentada, o necrosis. Estos tumores crecen más agresivamente a nivel local y se asocian a una frecuencia de recidivas más alta, por lo que pueden necesitar más tratamientos, además de la cirugía. Algunos patrones histológicos, el de células claras y el cordoide, también se correlacionan con un comportamiento más agresivo, igual que lo hace la presencia de invasión del encéfalo.

Los **meningiomas anaplásicos (malignos)** (grado III de la OMS) son tumores muy agresivos, que pueden parecerse a un sarcoma o carcinoma de alto grado morfológicamente. La actividad mitótica es típicamente muy superior a la encontrada en los meningiomas atípicos.

Tumores metastásicos

Las lesiones metastásicas, en su mayoría carcinomas, son responsables de entre la cuarta parte a la mitad de los tumores intracraneales. Las localizaciones primarias más frecuentes son el pulmón, la mama, la piel (melanoma), el riñón y el aparato digestivo, que, en conjunto, suponen el 80% de los casos. Las metástasis forman masas bien delimitadas que, a menudo, se localizan en la unión entre las sustancias gris y blanca, y provocan edema local (fig. 23.34). El límite entre el tumor y el parénquima cerebral está bien delimitado microscópicamente, con gliosis reactiva circundante.

Además de efectos directos y localizados producidos por las metástasis, los *síndromes paraneoplásicos* pueden afectar a los sistemas nerviosos periférico y central, e incluso es posible que, en ocasiones, precedan al reconocimiento clínico de la neoplasia maligna. Muchos de los pacientes con síndromes paraneoplásicos presentan anticuerpos frente a antígenos tumorales. Algunos de los patrones más frecuentes son los siguientes:

- *Degeneración cerebelosa subaguda,* que da lugar a ataxia, con destrucción de las células de Purkinje, gliosis e infiltrado inflamatorio ligero.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Figura 23.33 Meningioma. (A) Meningioma multilobular parasagital unido a la duramadre con compresión del cerebro subyacente. (B) Meningioma con patrón arremolinado de crecimiento celular y cuerpos de psamoma.

- *Encefalitis límbica,* que causa demencia subaguda, con células inflamatorias perivasculares, nódulos de microglía, pérdida neuronal y gliosis, todos ellos centrados en la zona medial del lóbulo temporal.
- *Neuropatía sensitiva subaguda,* que provoca alteraciones de la sensibilidad dolorosa, con pérdida de neuronas sensitivas desde la raíz de los ganglios dorsales, además de inflamación.
- *Síndrome de psicosis de inicio rápido, catatonía, epilepsia y coma,* asociado a teratoma de ovario y a anticuerpos frente al receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

Síndromes tumorales familiares

Varios síndromes hereditarios causados por mutaciones en varios genes supresores tumorales se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer en particular. A continuación, se describen los que afectan, en concreto, al SNC, mientras que los síndromes familiares asociados a tumores del sistema nervioso periférico se tratan en el capítulo 22.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es un síndrome autosómico dominante caracterizado por el desarrollo de hamartomas y neoplasias benignas que afectan al cerebro y a otros tejidos. Los hamartomas del SNC corresponden de forma variable a tubérculos corticales y a hamartomas subependimarios, incluida una forma tumefacta de mayor tamaño conocida como *astrocitoma subependimario de células gigantes.* Debido a su proximidad al agujero de Monro, a menudo se presentan de forma aguda con hidrocefalia obstructiva, que requiere intervención quirúrgica y/o tratamiento con un inhibidor de mTOR (v. más adelante). Las convulsiones se asocian a tubérculos corticales y pueden ser difíciles de controlar con fármacos antiepilépticos. Las lesiones extracerebrales corresponden a angiomiolipomas renales, hamartomas de la glía en la retina, linfangiomiomatosis pulmonar y rabdomiomas cardíacos. Los quistes pueden encontrarse en varias localizaciones, incluidos el hígado, los riñones y el páncreas. Entre las lesiones cutáneas se encuentran angiofibromas, engrosamientos coriáceos en parches localizados (parches en piel de lija), áreas hipopigmentadas (parches en hoja de fresno) y fibromas subungueales.

La esclerosis tuberosa es consecuencia de una alteración del gen *TSC1,* que codifica la hamartina, o de *TSC2,* que codifica la tuberina. Las dos proteínas de ET forman un complejo dimérico que regula negativamente mTOR, una cinasa que «detecta» el estado de nutrientes de las células y regula el metabolismo celular. La pérdida de cualquiera de estas proteínas regula al alza la actividad de mTOR, que altera los mecanismos de retroalimentación normales que limitan la captación de nutrientes y aumenta el crecimiento celular.

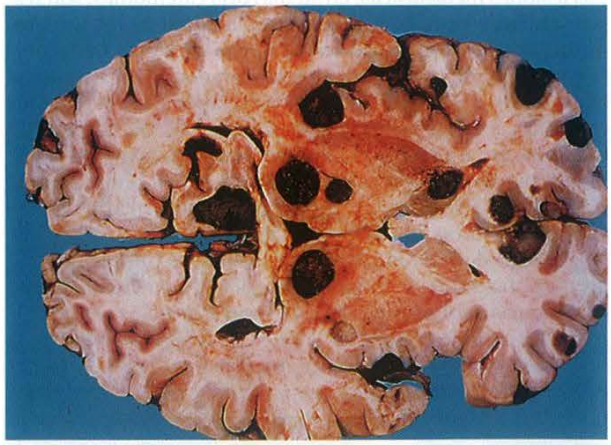


Figura 23.34 Melanoma metastásico. Las lesiones metastásicas se distinguen macroscópicamente de la mayoría de los tumores primarios del sistema nervioso central por su multicentricidad y sus bordes bien delimitados. El color oscuro de los nódulos del tumor en esta muestra se debe a la presencia de melanina.

MORFOLOGÍA

Los **hamartomas corticales** son más firmes que la corteza normal y su aspecto se ha comparado con las patatas –de ahí que se denominen tubérculos–. Están formados por neuronas grandes organizadas de manera desordenada que carecen de la estructura laminar cortical normal. Estas células pueden mostrar una mezcla de características gliales y neuronales; tienen núcleos vesiculares grandes con nucléolos (como las neuronas) y un abundante citoplasma eosinófilo. Hay células anómalas parecidas en los **nódulos subependimarios,** en los que las células grandes similares a astrocitos se acumulan por debajo de la superficie del ventrículo.

Enfermedad de von Hippel-Lindau

En este trastorno autosómico dominante, las personas afectadas desarrollan hemangioblastomas dentro de los hemisferios cerebelosos, la retina y, con menor frecuencia, el tronco

booksmedicos.org

del encéfalo, la médula espinal y las raíces nerviosas. Los pacientes también tienen quistes que afectan al páncreas, al hígado y a los riñones, y tienen una mayor propensión a desarrollar un carcinoma de células renales. La frecuencia de la enfermedad es de 1 caso por cada 30.000-40.000 personas. El tratamiento se dirige a las neoplasias sintomáticas, con resección quirúrgica de los tumores cerebelosos y ablación con láser de los de la retina.

El gen afectado, el supresor tumoral *VHL*, codifica una proteína que forma parte de un complejo ubicuitina-ligasa que degrada el factor de transcripción llamado factor inducible por la hipoxia (HIF). Los tumores que afectan a los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau han perdido, en general, toda la función de la proteína VHL. Por este motivo, los mismos expresan altas concentraciones de HIF, que dirige la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de varios factores de crecimiento y, en ocasiones, de eritropoyetina; este último efecto puede provocar una forma paraneoplásica de policitemia.

MORFOLOGÍA

El **hemangioblastoma,** la manifestación neurológica principal de la enfermedad, es una neoplasia muy vascularizada que se produce como un nódulo mural asociado a un quiste grande lleno de líquido. Estos suelen afectar al cerebelo, aunque también pueden encontrarse en la médula espinal y la retina y con menos frecuencia en otras regiones encefálicas. En el examen microscópico, la lesión está constituida por numerosos vasos del tamaño de los capilares o algo mayores, de paredes finas, separados por células del estroma interpuestas cuyo citoplasma vacuolado y ligeramente positivo para PAS contiene lípidos abundantes. Estas células estromales expresan la inhibina, un miembro de la familia del TGF-β, que sirve como marcador diagnóstico útil.

RESUMEN

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Los tumores del SNC pueden originarse a partir de las células de las cubiertas (meningiomas), del cerebro (gliomas, tumores neuronales, tumores del plexo coroideo) o de otras poblaciones de células del SNC (linfoma primario del SNC, tumores de células germinales), o bien pueden desarrollarse en otros lugares del cuerpo (metástasis).
- Incluso los tumores de bajo grado o los benignos pueden tener una evolución clínica mala, en función de su localización en el cerebro.
- Hay distintos tipos de tumores que afectan a regiones específicas del cerebro (p. ej., el cerebelo en el meduloblastoma, una localización intraventricular para el neurocitoma central) y a poblaciones de edades concretas (meduloblastoma y astrocitomas pilocíticos en los grupos de edad pediátrica, y glioblastoma y linfoma en pacientes mayores).
- En términos generales, los tumores de la glía se clasifican como astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. Cuanto mayor es el grado de malignidad del tumor, mayores son la anaplasia citológica, el aumento de la densidad celular, la necrosis y la actividad mitótica asociados al mismo.
- La diseminación metastásica de los tumores cerebrales hacia otras regiones del cuerpo es poco frecuente, pero el cerebro no está protegido de igual forma frente a la diseminación de los tumores distantes. Los carcinomas son el tipo dominante de tumores sistémicos que metastatizan hacia el sistema nervioso.

LECTURAS RECOMENDADAS

Traumatismos del sistema nervioso central

McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, et al: The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy, *Acta Neuropathol* 131(1):75-86, 2016. *[Primer intento de definir objetivamente los cambios neuropatológicos para definir la ETC.]*

McKee AC, Stein TD, Kiernan PT, et al: The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy, *Brain Pathol* 25(3):350-364, 2015. *[Resumen de gran parte de los trabajos descriptivos en los que se basa la consideración de la encefalopatía traumática crónica como una taupatía asociada a traumatismos craneales previos.]*

Malformaciones congénitas y lesiones cerebrales perinatales

Guemez-Gamboa A, Coufal NG, Gleeson JG: Primary cilia in the developing and mature brain, *Neuron* 82(3):511-521, 2014. *[Exposición sobre el papel de los cilios primarios en el desarrollo del encéfalo, sobre todo de la fosa posterior, con una consideración sobre las malformaciones asociadas a los trastornos de los mismos.]*

Guerrini R, Dobyns WB: Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes, *Lancet Neurol* 13(7):710-726, 2014. *[Clara revisión sobre los múltiples mecanismos biológicos que subyacen al desarrollo cortical y los trastornos genéticos que alteran este proceso.]*

Infecciones del sistema nervioso

Clifford DB: Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery, *Curr Opin Neurol* 28(3):295-301, 2015. *[Expone los aspectos clínicos y anatomopatológicos del síndrome inflamatorio que puede aparecer cuando se inicia el TARGA como consecuencia de la recuperación de aspectos del sistema inmunitario.]*

Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al: HIV-associated neurocognitive disorder—pathogenesis and prospects for treatment, *Nat Rev Neurol* 12(4):234-248, 2016. *[Resumen de los mecanismos subyacentes a la disfunción neurológica inducida por el VIH y la influencia de los tratamientos existentes sobre estas complicaciones de la infección.]*

Enfermedades desmielinizantes

Dendrou CA, Fugger L, Friese MA: Immunopathology of multiple sclerosis, *Nat Rev Immunol* 15(9):545-558, 2015. *[Aunque desde hace muchos años se acepta la base inmunitaria de la EM, está claro que la lesión de la mielina, los axones y los oligodendrocitos es mucho más compleja de lo que se creía antes.]*

Podestà MA, Faravelli I, Cucchiari D, et al: Neurological counterparts of hyponatremia: pathological mechanisms and clinical manifestations, *Curr Neurol Neurosci Rep* 15(4):18, 2015. *[La relación mecánica entre las alteraciones de la osmolalidad sérica y la lesión aguda sigue siendo compleja, pero se aborda parcialmente en este trabajo.]*

Yang X, Ransom BR, Ma JF: The role of AQP4 in neuromyelitis optica: More answers, more questions, *J Neuroimmunol* 298:63-70, 2016. *[Aunque la presencia de anticuerpos frente a la acuaporina 4 contribuyó a explicar el síndrome de la neuromielitis óptica, sigue siendo más complejo que una sencilla enfermedad autoinmunitaria.]*

Enfermedades neurodegenerativas

Barker RA, Williams-Gray CH: Review: the spectrum of clinical features seen with alpha synuclein pathology, *Neuropathol Appl Neurobiol* 42(1):6-19, 2016. *[La agregación de α-sinucleína caracteriza varias enfermedades neurodegenerativas y en esta revisión se analizan los aspectos comunes y diferentes en la anatomía patológica de las mismas.]*

Colonna M, Wang Y: TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis, *Nat Rev Neurosci* 17(4):201-207, 2016. *[Una de las vinculaciones más fuertes entre la enfermedad de Alzheimer y la microglía es el riesgo asociado a variantes de TREM2 en la superficie de estas células.]*

Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW: Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis, *Neuron* 79(3):416-438, 2013. *[Claro resumen sobre los mecanismos asociados a la neurodegeneración que pueden relacionarse con las consecuencias para las células de las alteraciones en la dinámica del ARN y las repercusiones que esto tiene en las proteínas.]*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Mackenzie IR, Neumann M: Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies, *J Neurochem* 138(Suppl 1):54-70, 2016. *[Análisis de la compleja familia de trastornos que provocan la degeneración del lóbulo frontotemporal con distintos cuadros clínicos, hallazgos histológicos y mecanismos asociados.]*

Selkoe DJ, Hardy J: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years, *EMBO Mol Med* 8(6):595-608, 2016. *[Resumen actualizado sobre la relación entre Aβ y la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.]*

Tumores cerebrales

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Acta Neuropathol* 131(6):803-820, 2016. *[Breve resumen sobre la clasificación más reciente de los tumores cerebrales, que incluye el concepto de diagnóstico por «capas» que incorpora los datos histológicos y los diversos tipos de datos moleculares para orientar el tratamiento y predecir la evolución.]*

booksmedicos.org

Véase TARGETED THERAPY (TRATAMIENTO DIRIGIDO), disponible en www.studentconsult.com

CAPÍTULO 24

Piel

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Dermatosis inflamatorias agudas 889
Urticaria 890
Dermatitis eccematosa aguda 890
Eritema multiforme 891
Dermatosis inflamatorias crónicas 892
Psoriasis 892
Liquen plano 893
Liquen simple crónico 894
Dermatosis infecciosas 894
Infecciones bacterianas 894
Infecciones micóticas 894
Verrugas 895
Trastornos ampollosos 895
Pénfigo (vulgar y foliáceo) 895
Penfigoide ampolloso 896
Dermatitis herpetiforme 898
Tumores cutáneos 899
Lesiones epiteliales benignas y premalignas 899
Tumores malignos de la epidermis 900
Proliferaciones de los melanocitos 903

Las enfermedades de la piel son tan frecuentes como variadas, desde un acné irritante hasta un melanoma que puede poner la vida en peligro. Muchas son propias de la piel, pero otras son manifestaciones de otras dolencias que afectan a muchos tejidos, como el lupus eritematoso sistémico, o síndromes genéticos, como las neurofibromatosis. En este sentido, la piel es una «ventana» excepcionalmente accesible a través de la cual se reconocer numerosos trastornos.

La piel no es un mero manto protector, sino un órgano complejo, que es en realidad el más extenso del organismo. Está expuesto constantemente a antígenos microbianos y no microbianos del entorno. Por eso, no resulta sorprendente que la piel participe de forma activa en las respuestas inmunitarias. Los antígenos de origen ambiental son procesados por las células de Langerhans intraepiteliales, que transportan los antígenos a los ganglios linfáticos regionales e inician la respuesta inmunitaria. Las células escamosas (queratinocitos) ayudan a mantener la homeostasis de la piel porque aportan una barrera física frente a las agresiones ambientales y secretan numerosas citocinas que influyen sobre el microambiente escamoso y dérmico. La dermis contiene poblaciones de linfocitos T CD4+ colaboradores y CD8+ citotóxicos residentes, algunas de las cuales se albergan de forma específica en la piel gracias a los receptores especializados, como el antígeno de los linfocitos cutáneos, y también se reconocen linfocitos T de memoria y reguladores (Treg) y aislados linfocitos B. La epidermis puede contener linfocitos intraepiteliales, incluidos los linfocitos T γ/δ, mientras que la dermis contiene mastocitos perivasculares y aislados macrófagos, parte todos ellos del sistema inmunitario innato. Las respuestas que realizan estas células inmunitarias y las citocinas liberadas localmente explican los patrones morfológicos y las expresiones clínicas de las enfermedades inflamatorias e infecciosas de la piel.

Este capítulo se centra en las enfermedades cutáneas frecuentes y con una patogenia muy ilustrativa. Al pensar en esas entidades, es importante darse cuenta de que la práctica de la dermatopatología se basa en una estrecha interacción con los médicos, en particular con los dermatólogos, dado que la anamnesis, el aspecto macroscópico y la distribución de las lesiones con frecuencia tienen tanta importancia como el aspecto microscópico para establecer un diagnóstico específico. Las enfermedades cutáneas pueden resultar confusas para los alumnos, en parte porque los dermatólogos y los dermatopatólogos emplean una terminología extensa «específica para la piel» para comunicarse y el alumno se debe familiarizar con ella para poder comprender la enfermedad cutánea. La tabla 24.1 resume algunos de los términos y definiciones más importantes de la misma.

DERMATOSIS INFLAMATORIAS AGUDAS

Existen miles de dermatosis inflamatorias que ponen a prueba la perspicacia diagnóstica incluso de los médicos más experimentados. En general, las lesiones agudas, que duran de días a semanas, se caracterizan por inflamación, edema y, en ocasiones, lesiones epidérmicas, vasculares o subcutáneas. Las dermatosis agudas se suelen caracterizar por infiltrados constituidos por células mononucleares, en lugar de neutrófilos, a diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de los trastornos inflamatorios agudos de otras localizaciones. Algunas lesiones agudas pueden persistir, con evolución a una fase crónica, pero otras son autolimitadas.

Los autores muestran su agradecido reconocimiento al Dr. George Murphy por sus contribuciones a este capítulo en ediciones previas.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Tabla 24.1 Nomenclatura de las lesiones cutáneas

Lesiones macroscópicas	Definición
Escama	Excrecencia seca, laminar y córnea; suele ser consecuencia de una alteración de la queratinización
Escoriación	Lesión traumática con rotura de la epidermis y que ocasiona una zona desnuda lineal (es decir, un arañazo profundo); suele ser autoprovocada
Habón	Lesión elevada pruriginosa transitoria que presenta un eritema y blanqueamiento variables, y que se forma por edema dérmico
Liquenización	Piel engrosada y rugosa (parecida al liquen en las rocas); suele producirse por un roce repetido
Mácula, parche	Lesión plana, delimitada, que se distingue de la piel que la rodea por el color. Las máculas miden 5 mm de diámetro o menos, mientras que los parches miden más de 5 mm
Pápula, nódulo	Lesión elevada de superficie cupuliforme o plana. Las pápulas miden 5 mm de diámetro o menos, y los nódulos, más de 5 mm
Placa	Lesión elevada de superficie plana que suele medir más de 5 mm de diámetro (puede formarse por la coalescencia de pápulas)
Pústula	Lesión delimitada, sobreelevada y llena de pus
Vesícula, bulla, ampolla	Lesión elevada llena de líquido que mide 5 mm o menos de diámetro (vesícula) o más de 5 mm (bulla). El término *ampolla* se emplea para ambas lesiones con frecuencia
Lesiones microscópicas	**Definición**
Acantosis	Hiperplasia difusa de la epidermis
Disqueratosis	Queratinización prematura anómala en las células situadas por debajo de la capa granulosa
Espongiosis	Edema intercelular en la epidermis
Hiperqueratosis	Engrosamiento del estrato córneo, a menudo con alteraciones cualitativas de la queratina
Papilomatosis	Elevación de la superficie por hiperplasia y aumento de tamaño de las papilas dérmicas contiguas
Paraqueratosis	Conservación de los núcleos en el estrato córneo de un epitelio escamoso. En las mucosas, la paraqueratosis es normal

Urticaria

La urticaria es un trastorno frecuente mediado por la desgranulación localizada de los mastocitos, que provoca un aumento excesivo de la permeabilidad microvascular de la dermis. Las pacas eritematosas, edematosas y pruriginosas resultantes se denominan *habones*.

Patogenia

La mayor parte de los casos de urticaria se producen por una reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo 1; v. capítulo 5) en la que un antígeno desencadena la desgranulación de los mastocitos al unirse a los anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE) unidos a la superficie de los mismos a través de su receptor Fc. Los antígenos causales pueden ser virus, pólenes, alimentos, fármacos y venenos de insectos. La urticaria independiente de IgE también puede ser consecuencia de la exposición a sustancias que provocan directamente la desgranulación de los mastocitos, como los opiáceos y algunos antibióticos. En la inmensa mayoría de los casos no se descubre la causa clínica incluso con una investigación exhaustiva.

MORFOLOGÍA

Las características histológicas de la urticaria a menudo son sutiles. Normalmente se aprecia un infiltrado perivenular superficial escaso formado por células mononucleares, neutrófilos aislados y, en ocasiones, eosinófilos. El edema superficial en la dermis determina la separación de los haces de colágeno, que aparecen más alejados de lo habitual. La desgranulación de los mastocitos, que tiene lugar alrededor de las vénulas de la dermis superficial, es difícil de apreciar con las tinciones habituales con hematoxilina-eosina (H-E), pero se puede resaltar con la tinción de Giemsa.

Características clínicas

Habitualmente, la urticaria afecta a personas de entre 20 y 40 años de edad, aunque no se es inmune a ninguna edad. Cada lesión se desarrolla y se desvanece en un plazo de horas, si bien el episodio global puede perdurar días o incluso meses. Las lesiones son variadas tanto por su tamaño como por sus características, de forma que pueden consistir desde pápulas pruriginosas pequeñas hasta placas eritematosas y edematosas grandes. Pueden estar localizadas en una parte determinada del cuerpo o ser generalizadas. En un tipo concreto de urticaria, denominada *urticaria por presión*, las lesiones se encuentran únicamente en áreas expuestas a la presión (como los pies o las nalgas). Aunque no pone en riesgo la vida, el prurito intenso y la vergüenza social causados por la urticaria pueden alterar la calidad de vida. La mayoría de los casos responden a antihistamínicos, pero los casos más graves refractarios pueden necesitar tratamiento con antagonistas de leucotrienos, anticuerpos monoclonales que bloquean la acción de la IgE o inmunodepresores.

Dermatitis eccematosa aguda

Eccema es un término clínico que comprende una serie de afecciones de etiología diversa. Las lesiones nuevas adoptan la forma de pápulas eritematosas, a menudo con vesículas suprayacentes, y exudativas, que pueden formar costras. Es característico el prurito. Si persisten, esas lesiones evolucionan para formar placas descamativas elevadas. La naturaleza y el grado de esos cambios varían entre los subtipos clínicos, entre los que se encuentran los siguientes:

- *Dermatitis de contacto alérgica:* se debe a la exposición tópica a un alérgeno y viene mediada por reacciones de hipersensibilidad tardía.
- *Dermatitis atópica:* atribuida antes a la exposición a alérgenos, actualmente se considera debida a trastornos en la función de barrera de los queratinocitos y se define como una piel con mayor permeabilidad a las sustancias a las que está expuesta, como posibles antígenos.
- *Dermatitis eccematosa medicamentosa:* reacción de hipersensibilidad a un fármaco.
- *Fotodermatitis eccematosa:* aparece como una reacción anómala a la luz ultravioleta (UV) o visible.
- *Dermatitis irritativa primaria:* consecuencia de la exposición a sustancias que dañan la piel, ya sea química, física o mecánicamente.

booksmedicos.org

Aunque la dermatitis atópica refleja una predisposición genética y puede durar años o décadas, otras formas de dermatitis eccematosa se resuelven completamente cuando se elimina el estímulo agresor o cuando se limita la exposición, lo que confirma la importancia de investigar la causa subyacente. A continuación, solo describiremos la forma más frecuente, la *dermatitis de contacto*.

La dermatitis de contacto alérgica se activa por la exposición a un agente sensibilizante por contacto ambiental, como la ortiga, que reacciona a nivel químico con proteínas propias, generando así neoantígenos que pueden ser reconocidos por los linfocitos T del sistema inmunitario adaptativo. Las proteínas propias, que son modificadas por el agente, son procesadas por las células de Langerhans de la epidermis, que migran hacia los ganglios linfáticos de drenaje y presentan el antígeno a los linfocitos T nativos. Este episodio de sensibilización provoca la adquisición de la memoria inmunitaria. La reexposición al antígeno hace que los linfocitos T CD4+ de memoria activados migren hacia los lugares afectados de la piel durante el curso de la circulación normal, donde liberan citocinas que reclutan nuevas células inflamatorias y también median el daño de la epidermis, como sucede en una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (v. capítulo 5).

MORFOLOGÍA

Como su propio nombre indica, la afectación cutánea en la dermatitis de contacto se limita a las zonas que han estado en contacto directo con el agente desencadenante (fig. 24.1A), mientras que en otras formas de eccema las lesiones pueden distribuirse de forma más generalizada. La **espongiosis,** o edema epidérmico, define todas las formas de dermatitis eccematosa aguda –de ahí su sinónimo **dermatitis espongiótica**–. El líquido del edema penetra hasta la epidermis, donde separa los queratinocitos (fig. 24.1B). Los puentes intercelulares se estiran, se vuelven más prominentes y se observan con mayor facilidad. Este cambio se acompaña por un infiltrado linfocítico perivascular superficial, edema de las papilas de la dermis y desgranulación de los mastocitos. Los eosinófilos pueden aparecer y son especialmente prominentes en las erupciones espongióticas provocadas por fármacos. Sin embargo, las características histológicas son similares, en general, con independencia de la causa, lo que resalta la necesidad de establecer una minuciosa correlación clínica.

Características clínicas

Las lesiones de la dermatitis eccematosa aguda son placas exudativas pruriginosas, edematosas, que a menudo contienen vesículas y ampollas. Con la exposición persistente al antígeno, las lesiones pueden volverse descamativas (hiperqueratósicas) a medida que aumenta el grosor de la epidermis (acantosis). Algunos cambios se producen o exacerban por el rascado de la lesión (v. «Liquen simple crónico», más adelante). En ocasiones, las causas clínicas del eccema se dividen en internas –reacción a un antígeno interno circulante, como un alimento o un fármaco– y externas –como consecuencia del contacto con un antígeno externo (como la hiedra venenosa)–.

A menudo la susceptibilidad a la dermatitis atópica es hereditaria. El trastorno es concordante en el 80% en los gemelos monocigóticos y en el 20% de los dicigóticos. Suele aparecer en la primera infancia y remite de forma espontánea cuando los pacientes se hacen adultos. Los niños con una dermatitis atópica suelen sufrir asma y rinitis alérgica, la denominada *tríada atópica*. Recientes estudios genéticos han identificado polimorfismos asociados a un aumento del riesgo en los genes que codifican proteínas involucradas en la función de barrera de los queratinocitos, la inmunidad innata y la función del linfocito T.

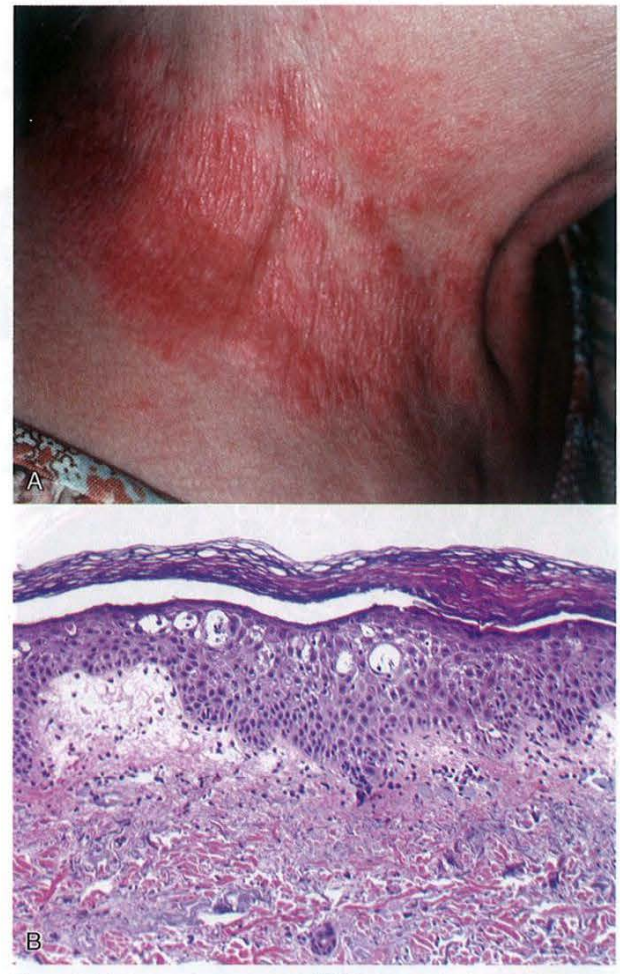


Figura 24.1 Dermatitis eccematosa. (A) El eritema y la descamación que se presentan se debe a una dermatitis de contacto inducida por níquel, producida por un collar. (B) Microscópicamente, se aprecia acumulación de líquido (espongiosis) entre las células de la epidermis, que puede evolucionar a la formación de ampollas francas.

Eritema multiforme

El eritema multiforme se caracteriza por las lesiones del epitelio mediadas por los linfocitos T citotóxicos CD8+ albergados en la piel. Se trata de un trastorno autolimitado poco frecuente, que parece una respuesta de hipersensibilidad frente a determinadas infecciones y fármacos. Entre las infecciones previas, destacan las causadas por el virus del herpes simple, micoplasmas y algunos hongos, mientras que los fármacos implicados son sulfamidas, penicilina, salicilatos, hidantoínas y antipalúdicos. El ataque de los linfocitos T citotóxicos se centra en las células basales de los epitelios cutáneos y mucosos, posiblemente por reconocimiento de antígenos todavía desconocidos. Algunos haplotipos del antígeno linfocítico humano (HLA) se asocian a esta enfermedad.

MORFOLOGÍA

Los pacientes afectados debutan con una amplia gama de lesiones, que pueden incluir máculas, pápulas, vesículas y ampollas (por eso se habla de *multiforme*). Las lesiones bien desarrolladas muestran un aspecto «en diana» característico (fig. 24.2A). Las lesiones iniciales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

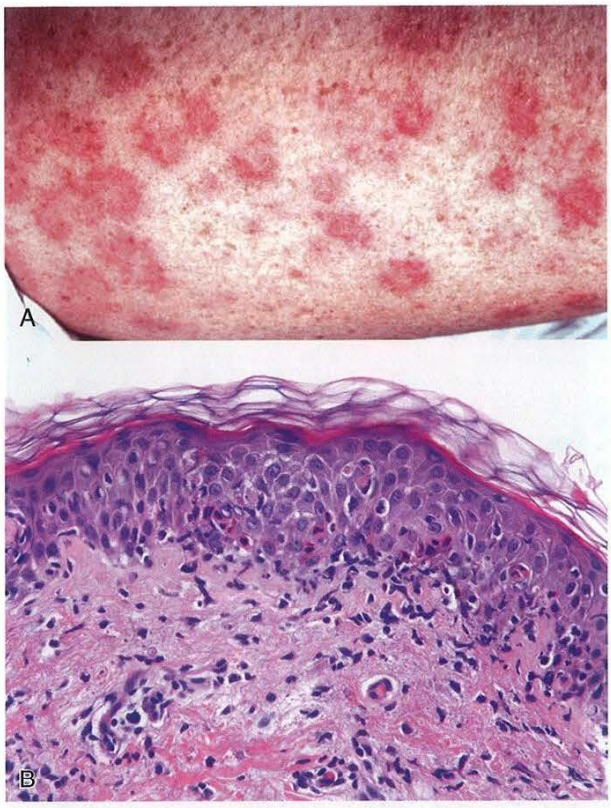


Figura 24.2 Eritema multiforme. (A) Las lesiones con forma de diana consisten en una ampolla central pálida o una zona de necrosis de la epidermis rodeada por eritema macular. (B) Las lesiones iniciales muestran linfocitos siguiendo la unión dermoepidérmica (dermatitis de la interfase) y asociados a queratinocitos apoptósicos dispersos, marcados por núcleos oscuros de volumen reducido y citoplasma eosinófilo.

muestran un infiltrado linfocítico perivascular superficial asociado a edema de la dermis y migración de los linfocitos hacia la unión dermoepidérmica en estrecha asociación con los queratinocitos apoptósicos (fig. 24.2B). Con el tiempo, aparecen zonas confluentes discretas de necrosis de la zona basal de la epidermis, con la formación concomitante de ampollas. En una forma menos frecuente y más grave de esta enfermedad, la **necrólisis epidérmica tóxica,** la necrosis se extiende por todo el grosor de la epidermis.

Características clínicas

El eritema multiforme tiene un amplio abanico de intensidades. Las formas asociadas a infección (con mayor frecuencia, por virus del herpes) son menos intensas, mientras que el eritema multiforme causado por fármacos puede evolucionar a erupciones más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Estas formas suponen una amenaza para la vida del paciente, porque provocan el desprendimiento de grandes proporciones de epidermis con pérdida de líquidos y complicaciones infecciosas parecidas a las encontradas en los sujetos quemados.

DERMATOSIS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Las dermatosis inflamatorias crónicas son afecciones persistentes de la piel que muestran sus características más típicas a lo largo de muchos meses o años, si bien pueden comenzar con una fase aguda. La superficie de la piel de algunas dermatosis inflamatorias crónicas aparece rugosa, como consecuencia de la formación y del desprendimiento de una descamación excesiva o anómala.

Psoriasis

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica frecuente que afecta al 1-2% de las personas que residen en EE. UU. En estudios epidemiológicos recientes se ha demostrado que esta enfermedad se asocia a un aumento de riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular, una relación que podría estar relacionada con un estado inflamatorio crónico. La psoriasis también se asocia hasta en el 10% de los casos a artritis, que en algunos pacientes puede ser grave.

Patogenia

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T, que se considera de origen autoinmunitario, aunque los antígenos no están bien descritos. Los factores genéticos (tipos de HLA y otros locus de susceptibilidad) y ambientales contribuyen al riesgo. No está claro si los antígenos desencadenantes son antígenos propios, ambientales o una combinación de ambos. Las poblaciones de linfocitos T sensibilizadas, incluidos los linfocitos T CD4+ T_H17 y T_H1 y CD8+, se alojan en la dermis y se acumulan en la epidermis. Estas células secretan citocinas y factores de crecimiento que determinan la hiperproliferación de los queratinocitos, con lo que dan lugar a las lesiones características. Las lesiones psoriásicas pueden ser inducidas en las personas susceptibles por un traumatismo local *(fenómeno de Koebner)*, que puede desencadenar una respuesta inflamatoria local que favorece el desarrollo de la lesión. En los estudios de asociación pangenómicos (GWAS) se ha relacionado el aumento de riesgo de psoriasis con los polimorfismos en los locus HLA y los genes que afectan a la presentación del antígeno, la señalización del factor de necrosis tumoral (TNF) y la función de barrera de la piel. Varios locus se asocian a la aparición de la artritis psoriásica, una complicación más grave de la enfermedad.

MORFOLOGÍA

La lesión típica es una **placa bien delimitada de color rosa-salmón revestida por una descamación blanquecino-plateada poco adherida** (fig. 24.3A). Existe un intenso engrosamiento de la epidermis **(acantosis),** con alargamiento regular hacia la parte inferior de las crestas papilares (fig. 24.3B). El patrón de este crecimiento hacia abajo se ha comparado con «tubos de ensayo en una gradilla». El aumento del ciclo celular de la epidermis y la ausencia de maduración dan lugar a la **pérdida del estrato granuloso y una descamación paraqueratósica extensa.** Además, se aprecia adelgazamiento de la capa de células de la epidermis que revisten las puntas de las papilas de la dermis (placas suprapapilares), y vasos sanguíneos dilatados y tortuosos dentro de las papilas. Estos vasos sangran con facilidad cuando se retira la descamación, lo que da lugar a múltiples puntos de hemorragia **(signo de Auspitz).** Los neutrófilos forman pequeños agregados dentro de la epidermis superficial espongiótica y del estrato córneo paraqueratósico. Se pueden ver cambios similares en caso de infecciones micóticas superficiales, cuya presencia se debe excluir con las tinciones especiales apropiadas.

Características clínicas

La psoriasis afecta con mayor frecuencia a la piel de los codos, a las rodillas, al cuero cabelludo, a las zonas lumbosacras, al surco glúteo, al glande del pene y a la vulva. En el 30% de

booksmedicos.org

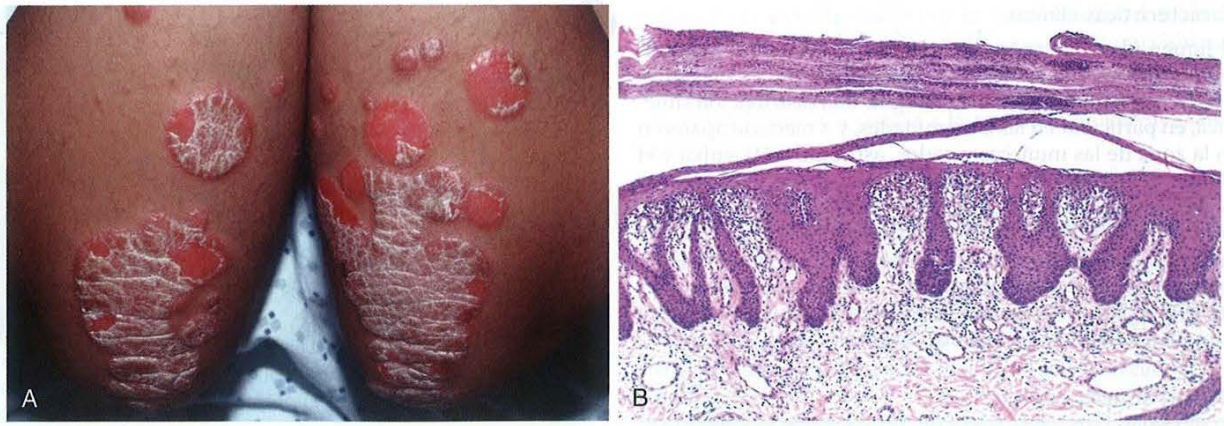


Figura 24.3 Psoriasis crónica. (A) Placas psoriásicas eritematosas cubiertas de descamación plateada o blanca. (B) El examen microscópico revela una hiperplasia intensa de la epidermis, la extensión hacia el interior de las crestas papilares (hiperplasia psoriasiforme) y descamación paraqueratósica prominente con infiltrado de neutrófilos.

los pacientes se aprecian anomalías ungueales en las manos y los pies. En la mayoría de los casos, la psoriasis sigue una distribución limitada, pero puede ser diseminada y grave. Los subtipos clínicos se definen por el patrón de afectación y la intensidad. El tratamiento tiene como objetivo prevenir la recaída o los efectos de los mediadores inflamatorios. La enfermedad leve se trata de forma tópica con ungüentos que contienen corticoesteroides u otros fármacos inmunomoduladores, mientras que las variantes más graves se tratan con fototerapia (que tiene efectos inmunodepresores) o tratamiento sistémico con inmunodepresores, como metotrexato o antagonistas del TNF.

Liquen plano

La expresión «pápulas planas y placas poligonales, púrpuras y pruriginosas» es el trabalenguas de las «P» que describe este trastorno que afecta a la piel y a las mucosas. Las lesiones pueden ser secundarias a la respuesta citotóxica mediada por linfocitos T CD8+ frente a los antígenos en la capa de células basales y la unión dermoepidérmica, que son producidos por mecanismos desconocidos, quizá como consecuencia de una infección vírica o de la exposición a fármacos.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cutáneas del liquen plano corresponden a **pápulas pruriginosas y violáceas, con la parte superior plana,** que pueden confluir focalmente para formar placas (fig. 24.4A). Esas pápulas a menudo resultan llamativas porque presentan unos puntos o líneas blancos, conocidos como **estrías de Wickham.** La hiperpigmentación puede ser consecuencia de la pérdida de la melanina en la dermis desde los queratinocitos dañados. Microscópicamente, el liquen plano es el prototipo de **dermatitis de la interfase,** así llamada porque la inflamación y la lesión se concentran en la interfase del epitelio escamoso y la dermis papilar. Existe un infiltrado continuo denso de linfocitos que sigue la unión dermoepidérmica (fig. 24.4B). Los linfocitos están estrechamente relacionados con queratinocitos basales, que, a menudo, se atrofian o se vuelven necróticos. Las células basales adoptan el aspecto de células más maduras del estrato espinoso (escamatización), quizá en respuesta a un daño. Este patrón de inflamación hace que la interfase dermoepidérmica adopte un perfil anguloso en zigzag **(en dientes de sierra).** Se pueden ver células basales necróticas sin núcleo en la dermis papilar inflamada, denominadas cuerpos coloides o **cuerpos de Civatte.** Aunque esas anomalías guardan algunas semejanzas con las observadas en el eritema multiforme (otro tipo de dermatitis de la interfase descrito anteriormente), el liquen plano muestra alteraciones más maduras de cronicidad, con hiperplasia, hipergranulosis e hiperqueratosis en la epidermis.

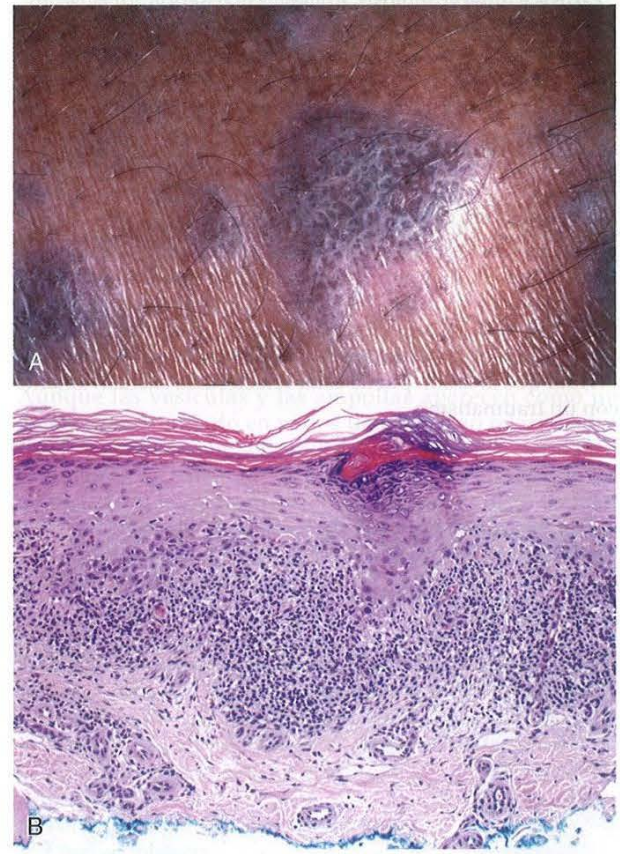


Figura 24.4 Liquen plano. (A) Pápula poligonal de color rosa-morado de parte superior plana con unas marcas blancas en encaje que se conocen como *estrías de Wickham.* (B) En el examen microscópico se observan un infiltrado en banda de linfocitos siguiendo la unión dermoepidérmica, hiperqueratosis, hipergranulosis y crestas papilares en punta (en «dientes de sierra»), que son consecuencia de la lesión crónica de la capa de células basales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Características clínicas

El liquen plano es un trastorno poco frecuente que normalmente se presenta en adultos de edad media. Las lesiones cutáneas son múltiples y suelen seguir una distribución simétrica, en particular en las extremidades, y a menudo aparecen en la zona de las muñecas y codos, así como en la vulva y el glande del pene. Aproximadamente en el 70% de los casos también se afecta la mucosa bucal y las lesiones se manifiestan como pápulas blancas con aspecto reticulado o a modo de red. Las lesiones cutáneas del liquen plano normalmente se resuelven espontáneamente en 1-2 años, pero las lesiones orales pueden persistir, con una intensidad suficiente como para interferir en la ingesta de alimentos.

Liquen simple crónico

El liquen simple crónico se manifiesta como una aspereza de la piel que adopta un aspecto que recuerda el liquen sobre un árbol. Se trata de una respuesta a un traumatismo local repetitivo, normalmente por rozamiento o rascado. Se observan formas nodulares, denominadas *prurigo nodular*. Se desconoce su patogenia, pero es probable que un traumatismo induzca la hiperplasia epitelial y la cicatrización final de la dermis.

MORFOLOGÍA

El liquen simple crónico se caracteriza por **acantosis, hiperqueratosis** e **hipergranulosis.** Asimismo, se observan alargamiento de las crestas papilares, fibrosis de la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio crónico de la dermis (fig. 24.5). Hay que destacar que estas lesiones tienen una apariencia de piel palmar y plantar normal, en la cual el engrosamiento actúa como mecanismo de adaptación ante el estrés mecánico reiterado.

Características clínicas

A menudo las lesiones son elevadas, eritematosas y descamativas, y pueden confundirse con neoplasias queratinocíticas. El liquen simple crónico puede superponerse a otras dermatosis (la mayoría de las veces, pruriginosas) y enmascararlas. Por tanto, es importante descartar cualquier causa subyacente, sin olvidar que la lesión puede estar relacionada exclusivamente con un traumatismo.

Figura 24.5 Liquen simple crónico. Obsérvense la acantosis, la hiperqueratosis y la hipergranulosis inconfundibles. También se observan fibrosis superficial de la dermis y ectasia vascular, ambas características frecuentes.

RESUMEN

DERMATOSIS INFLAMATORIAS

- Existen muchas dermatosis inflamatorias específicas y pueden estar mediadas por anticuerpos IgE (urticaria), linfocitos T específicos del antígeno (eccema, eritema multiforme y psoriasis) o traumatismos (liquen simple crónico).
- La susceptibilidad genética de base influye en la dermatitis atópica y la psoriasis.
- Esos trastornos se pueden agrupar en función de los patrones de la inflamación (p. ej., dermatitis de la interfase en el liquen plano y el eritema multiforme).
- Determinar la correlación clínica es esencial para diagnosticar las enfermedades cutáneas específicas, ya que muchas presentan características histológicas inespecíficas superpuestas.

DERMATOSIS INFECCIOSAS

Infecciones bacterianas

En la piel se producen numerosas infecciones bacterianas que varían desde afecciones superficiales, conocidas como *impétigo*, hasta abscesos más profundos en la dermis asociados a heridas punzantes causados por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*. La patogenia es similar a la de infecciones microbianas producidas en otras zonas (v. capítulo 9). A continuación, solo se describe el impétigo.

MORFOLOGÍA

El impétigo se caracteriza por la acumulación de neutrófilos por debajo del estrato córneo que, a menudo, produce una pústula en esta zona. La alternancia reactiva inespecífica en la epidermis y la inflamación superficial de la dermis acompañan estos hallazgos. Los cocos bacterianos de la epidermis superficial se pueden demostrar mediante la tinción de Gram.

Características clínicas

El *impétigo*, una de las infecciones bacterianas más frecuentes de la piel, se observa principalmente en niños. El microorganismo causante normalmente es *Staphylococcus aureus* o, con menor frecuencia, *Streptococcus pyogenes*, y se suele adquirir mediante el contacto directo con la fuente. A menudo comienza como una mácula pequeña aislada, habitualmente en los miembros o en la cara, cerca de la nariz o de la boca, que evoluciona con rapidez a una lesión de mayor tamaño (fig. 24.6), a menudo con una costra melicérica de suero seco. Esta afección es más frecuente en personas colonizadas por *S. aureus* o *S. pyogenes* (normalmente, en la zona nasal o anal). Una forma ampollosa menos frecuente de impétigo infantil puede parecerse a un trastorno autoinmunitario con ampollas.

Infecciones micóticas

La intensidad de las infecciones micóticas es variable; pueden ser desde superficiales, por especies de *Tinea* o *Candida*, hasta infecciones por especies de *Aspergillus* potencialmente mortales en personas inmunodeprimidas. Asimismo, pueden ser superficiales (estrato córneo, pelo y uñas), profundas (dermis o subcutáneo) o sistémicas; estas últimas surgen por la diseminación hematógena, a menudo en un paciente inmunodeprimido.

booksmedicos.org

Figura 24.6 Impétigo. El brazo de un niño afectado por una infección bacteriana superficial muestra lesiones eritematosas a modo de pústulas con costras formadas por suero seco. *(Por cortesía de la Dra. Angela Wyatt, Bellaire, Texas.)*

MORFOLOGÍA

El aspecto histológico varía en función del microorganismo, de la respuesta del huésped y del grado de sobreinfección. Las infecciones superficiales a menudo se asocian a un infiltrado neutrófilo en la epidermis. Las infecciones micóticas profundas producen un daño tisular mayor y, con frecuencia, provocan una respuesta granulomatosa. *Aspergillus* puede ser angioinvasor. Las tinciones con ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata metenamina de Gomori son útiles para identificar los hongos.

Características clínicas

Las infecciones superficiales normalmente producen máculas eritematosas con descamación superficial, que puede ser pruriginosa, mientras que las más profundas, como las que se observan en caso de infección por *Aspergillus*, son eritematosas, a menudo, nodulares, y algunas veces se asocian con hemorragia local. Las infecciones superficiales por hongos pueden tener un aspecto anular. Sin embargo, también pueden aparecer lesiones que recuerden a otras dermatosis psoriasiformes o eccematosas, de forma que también se deberían incluir los hongos en el diagnóstico diferencial de estos trastornos.

Verrugas

Las verrugas son lesiones proliferativas de las células epiteliales escamosas causadas por el virus del papiloma humano (VPH). Son más frecuentes en niños y adolescentes, aunque pueden aparecer a cualquier edad. La infección por el VPH suele producirse por contacto directo con un paciente infectado o por autoinoculación. En general, las verrugas son autolimitadas y se resuelven espontáneamente en un plazo de 6 meses a 2 años.

Patogenia

Mientras algunos miembros de la familia de este virus se asocian a lesiones preneoplásicas y cánceres infiltrantes de la región anogenital (v. capítulos 6 y 18), la mayoría de las verrugas cutáneas se deben principalmente a subtipos de VPH de bajo riesgo que carecen de potencial para transformarse. Igual que los VPH de alto riesgo, los virus de bajo riesgo expresan las oncoproteínas víricas E6 y E7, que conducen a anomalías del crecimiento de las células epidérmicas y prolongan su supervivencia. Los virus de bajo riesgo provocan verrugas y no cáncer posiblemente por la variación estructural de las proteínas E6 y E7, que condiciona su interacción con las proteínas del huésped. Dado que el crecimiento de las verrugas suele detenerse por la respuesta inmunitaria, la inmunodeficiencia se asocia a la aparición de verrugas más grandes y numerosas.

MORFOLOGÍA

Se pueden identificar distintos tipos de verrugas en función de su aspecto macroscópico y su localización, y, en general, están causadas por distintos subtipos de VPH. La **verruga vulgar** (fig. 24.7A), el tipo más frecuente de verruga, se puede presentar en cualquier lugar, pero se encuentra con mayor frecuencia en las manos, en particular en las superficies dorsales y las zonas periungueales, donde aparece como una pápula gris blanquecina o parda, plana o convexa, con un tamaño de entre 0,1 a 1 cm y con una superficie áspera a modo de guijarros. La **verruga plana** es frecuente en la cara o superficies dorsales de las manos. Se trata de máculas planas y lisas de color pardo. Las **verrugas plantares** y **palmares** se presentan en plantas y palmas, respectivamente, como lesiones ásperas y descamativas que pueden alcanzar 1-2 cm de diámetro y después confluyen para formar una superficie que se puede confundir con un callo ordinario. El **condiloma acuminado (verruga venérea)** se presenta en el pene, los genitales femeninos, la uretra y las áreas perianales (v. capítulos 18 y 19). Las características histológicas comunes a las verrugas son la **hiperplasia de la epidermis,** que, a menudo, es de tipo ondulante (lo que se conoce como **hiperplasia verrugosa** o **papilomatosa de la epidermis**) (fig. 24.7B, *imagen superior*), y la vacuolización citoplásmica **(coilocitosis),** que afecta preferentemente a las capas más superficiales de la epidermis y produce halos de palidez alrededor de los núcleos infectados. Las células infectadas también pueden demostrar gránulos prominentes de queratohialina y agregados intracitoplásmicos eosinófilos irregulares de proteínas que se producen como consecuencia del deterioro de su maduración (v. fig. 24.7B, *imagen inferior*).

TRASTORNOS AMPOLLOSOS

Aunque las vesículas y las ampollas aparecen como un fenómeno secundario en varios trastornos no relacionados (p. ej., en la infección por virus del herpes o en la dermatitis espongiótica), existe un grupo de procesos en los que las ampollas son la característica principal y más distintiva. En ellos, las ampollas tienden a presentarse en zonas específicas de la piel, una distinción morfológica que es fundamental para establecer el diagnóstico (fig. 24.8).

Pénfigo (vulgar y foliáceo)

El pénfigo es un trastorno ampolloso autoinmunitario poco frecuente que se produce como consecuencia de la pérdida de las uniones intercelulares normales dentro de la epidermis y de la mucosa escamosa. Existen tres variantes principales:

- Pénfigo vulgar (el tipo más frecuente).
- Pénfigo foliáceo.
- Pénfigo paraneoplásico.

El último de ellos se asocia a un proceso maligno interno y no se describe aquí.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

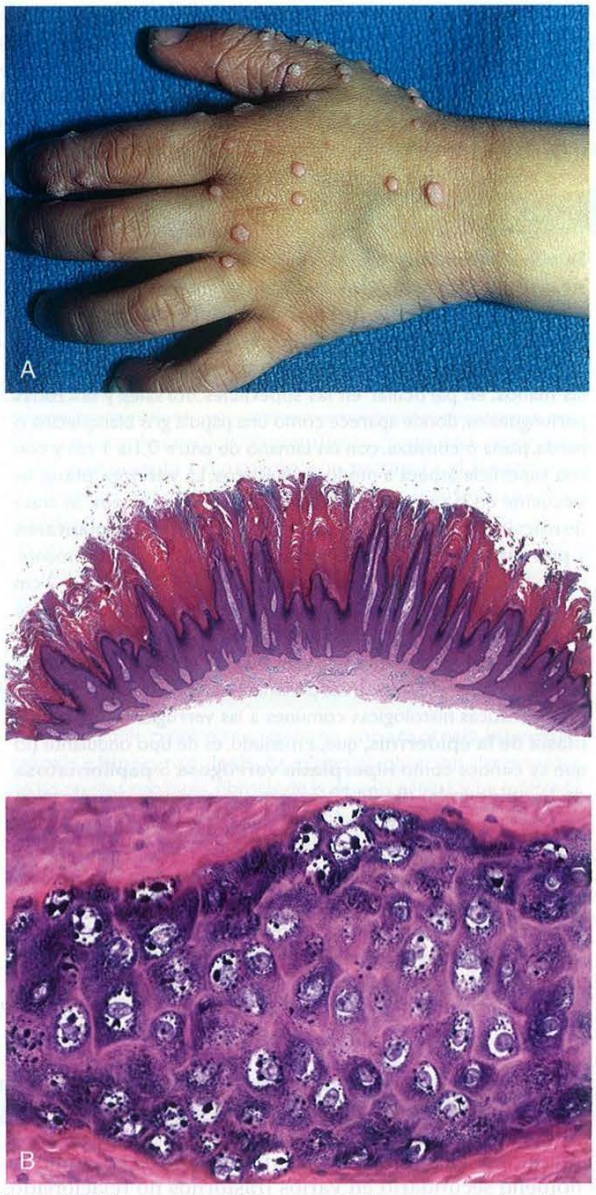


Figura 24.7 Verruga vulgar. (A) Verrugas múltiples, con las superficies ásperas características en empedrado. (B) Microscópicamente, las verrugas vulgares contienen zonas de proliferación papilar en la epidermis que, a menudo, emiten radiaciones simétricas como las puntas de una corona *(imagen superior)*. A mayor aumento se visualizan palidez y halos alrededor del núcleo, los gránulos prominentes de queratohialina y los cambios citopáticos relacionados *(imagen inferior)*.

Patogenia

El pénfigo vulgar y el foliáceo son enfermedades autoinmunitarias en las que las lesiones se deben a una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos (de tipo II; v. capítulo 5). Los anticuerpos patógenos son autoanticuerpos IgG que se unen a las proteínas de los desmosomas intercelulares (desmogleína de tipos 1 y 3) que se encuentran en la piel y las mucosas. Los anticuerpos alteran la función adhesiva intercelular de los desmosomas y pueden activar también las proteasas intercelulares. La distribución de las proteínas desmogleína dentro de la epidermis determina la localización de las lesiones. El estudio mediante inmunofluorescencia directa permite localizar las lesiones con un patrón característico a modo de red de pesca formado por los depósitos intercelulares de IgG (fig. 24.9). Igual que sucede con otras muchas enfermedades autoinmunitarias, el pénfigo se asocia a determinados alelos del HLA.

MORFOLOGÍA

El **pénfigo vulgar** afecta tanto a la mucosa como a la piel, especialmente en el cuero cabelludo, la cara, las axilas, la ingle, el tronco y los puntos de presión. Las lesiones son vesículas y ampollas flácidas superficiales que se rompen con facilidad, dejando erosiones profundas y, a menudo, extensas, revestidas por una costra de suero (fig. 24.10A). El **pénfigo foliáceo,** una forma menos frecuente y más leve de pénfigo, da lugar a ampollas que están principalmente limitadas a la piel, con afectación de mucosas solo en casos aislados. Las ampollas de este trastorno son superficiales, de manera que se ven zonas más limitadas de eritema y costras por las ampollas rotas (fig. 24.11A).

El denominador histológico común de todas las formas de pénfigo es la **acantólisis,** la lisis de las uniones adhesivas intercelulares entre las células epiteliales escamosas adyacentes que da lugar al abombamiento de las células desprendidas. En el pénfigo vulgar, la acantólisis afecta selectivamente a las capas de células situadas inmediatamente por encima de la capa de células basales, lo que da lugar a una **ampolla acantolítica suprabasal** (fig. 24.10B). En el pénfigo foliáceo la acantólisis afecta selectivamente a la epidermis superficial a la altura del estrato granuloso (fig. 24.11B). En todas las formas de pénfigo se observan infiltrados variables en las capas superficiales de la dermis, compuestos por linfocitos, macrófagos y eosinófilos.

Características clínicas

El pénfigo vulgar es un trastorno poco frecuente que habitualmente se produce en ancianos y que afecta más a las mujeres que a los hombres. Las lesiones son dolorosas, sobre todo cuando se rompen, y con frecuencia se producen infecciones secundarias. La mayor parte de los pacientes afectados presentan afectación bucofaríngea en algún momento de la evolución. La clave del tratamiento es la administración de fármacos inmunodepresores, a veces durante toda la vida. Los medicamentos pueden inducir pénfigo, sobre todo pénfigo foliáceo más que vulgar. También hay una forma endémica infrecuente de pénfigo foliáceo en Sudamérica *(fogo selvagem)* que podría estar asociada a la picadura de mosca negra.

Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso es otro trastorno ampolloso adquirido característico que tiene una base autoinmunitaria.

Patogenia

Las ampollas del penfigoide ampolloso se producen por el depósito lineal de anticuerpos IgG autorreactivos y complemento en la membrana basal de la epidermis (fig. 24.12A). También se detecta reactividad en las placas de inserción de la membrana basal (hemidesmosomas), donde se localiza la mayoría del antígeno del penfigoide ampolloso (normalmente colágeno de tipo XVII). Las proteínas que se reconocen por los autoanticuerpos tienen un papel estructural en la adhesión dermoepidérmica. Los autoanticuerpos IgG frente a los componentes del hemidesmosoma fijan el

booksmedicos.org

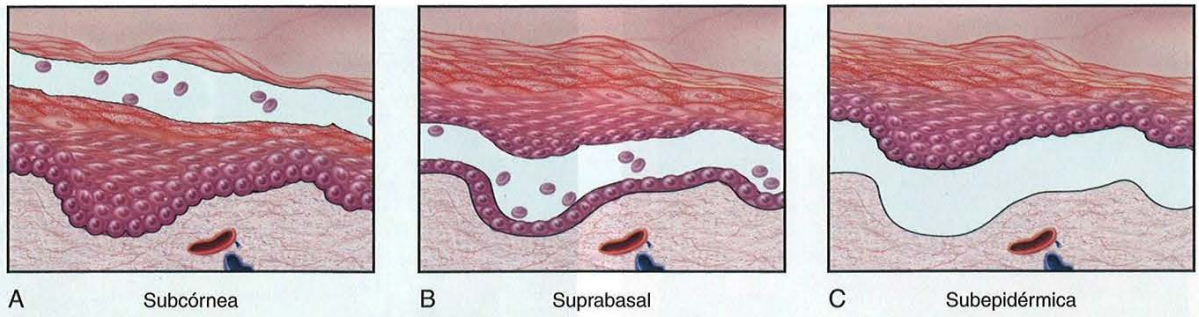


Figura 24.8 Niveles de formación de ampollas. (A) Ampollas subcórneas (como en el pénfigo foliáceo). (B) Ampollas suprabasales (como en el pénfigo vulgar). (C) Ampollas subepidérmicas (como en el penfigoide ampolloso o la dermatitis herpetiforme).

complemento y producen daño tisular porque reclutan neutrófilos y eosinófilos. El penfigoide ampolloso y el pénfigo vulgar se producen por mecanismos patógenos parecidos, aunque existen diferencias en la presentación clínica y la evolución por la variabilidad en la localización del antígeno diana (hemidesmosoma en el penfigoide ampolloso, desmosomas en el pénfigo).

MORFOLOGÍA

El penfigoide ampolloso se asocia a **ampollas subepidérmicas** tensas llenas de líquido claro (fig. 24.12B). La epidermis suprayacente no muestra acantólisis. Las lesiones precoces contienen un número variable de eosinófilos en la unión dermoepidérmica, ocasionales neutrófilos, edema en la dermis superficial y vacuolización de la capa basal. La capa de células basales vacuoladas da lugar, finalmente, a una ampolla llena de líquido (fig. 24.12C). El techo de la ampolla comprende todo el espesor de la epidermis con uniones intercelulares intactas, una distinción clave respecto a las ampollas que aparecen en el pénfigo.

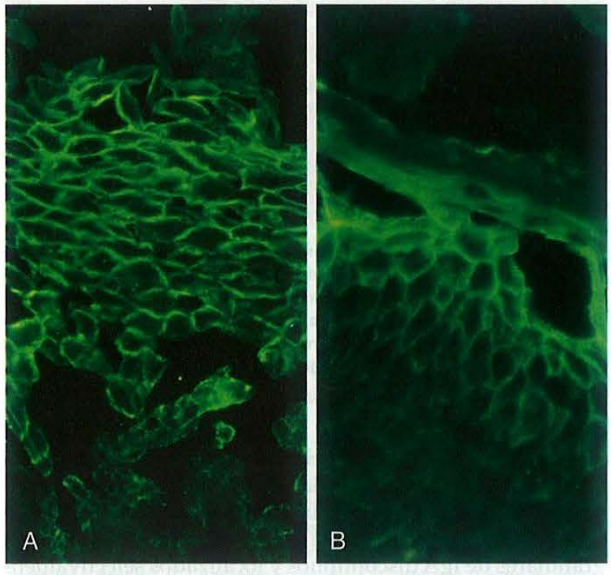


Figura 24.9 Hallazgos en la inmunofluorescencia directa en el pénfigo. (A) Pénfigo vulgar. Obsérvese el depósito uniforme de inmunoglobulinas *(verde)* siguiendo las membranas celulares de los queratinocitos en un patrón característico en «red de pesca». (B) Pénfigo foliáceo. Los depósitos de inmunoglobulinas están limitados a las capas superficiales de la epidermis.

Características clínicas

Las lesiones del penfigoide ampolloso no se rompen con tanta facilidad como en el pénfigo y, si no se complican por una infección, se curan sin dejar cicatriz. La enfermedad tiende a seguir una evolución remitente y recidivante, y responde a fármacos inmunodepresores tópicos o sistémicos. El penfigoide gestacional (también conocido como *herpes gestacional*, una denominación que induce a error dado que no hay etiología vírica) es un subtipo clínicamente diferenciado que aparece de forma súbita durante el segundo o tercer trimestre del

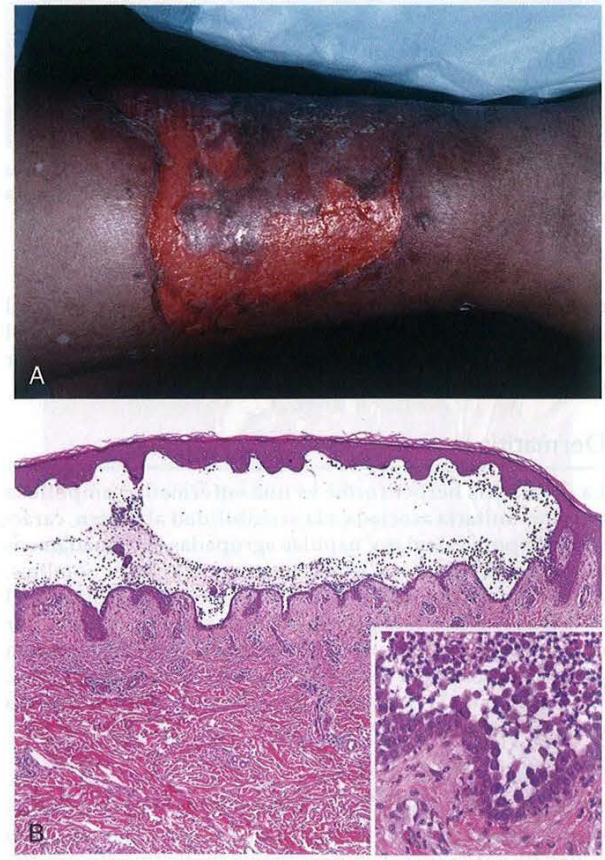


Figura 24.10 Pénfigo vulgar. (A) Una erosión en la pierna por coalescencia de un grupo de ampollas «que han perdido el techo». (B) Ampolla intraepidérmica suprabasal en la que existen abundantes queratinocitos redondeados disociados (acantolíticos) *(recuadro)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

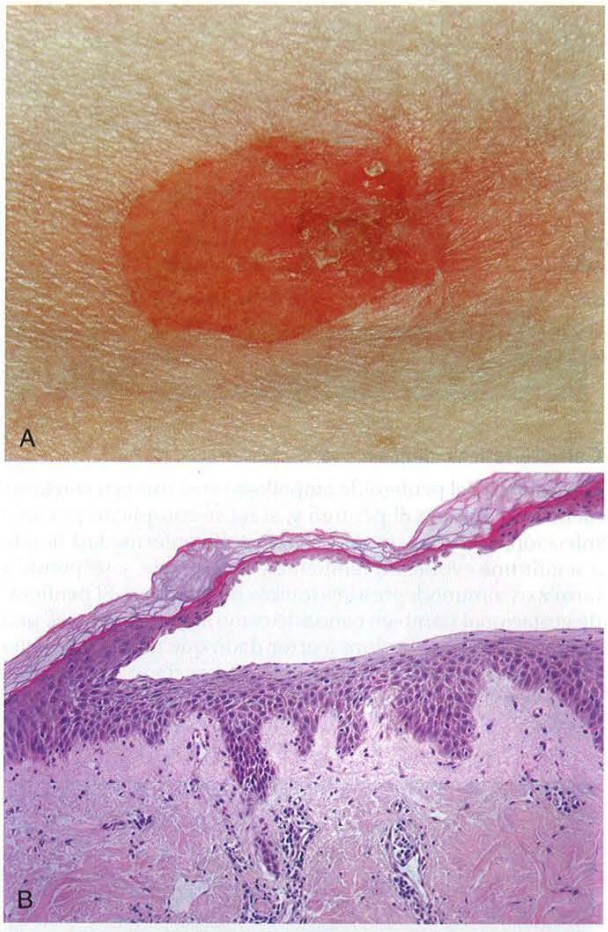


Figura 24.11 Pénfigo foliáceo. (A) Una ampolla típica, más superficial que la que se observa en el pénfigo vulgar. (B) Aspecto microscópico de una ampolla subcórnea característica.

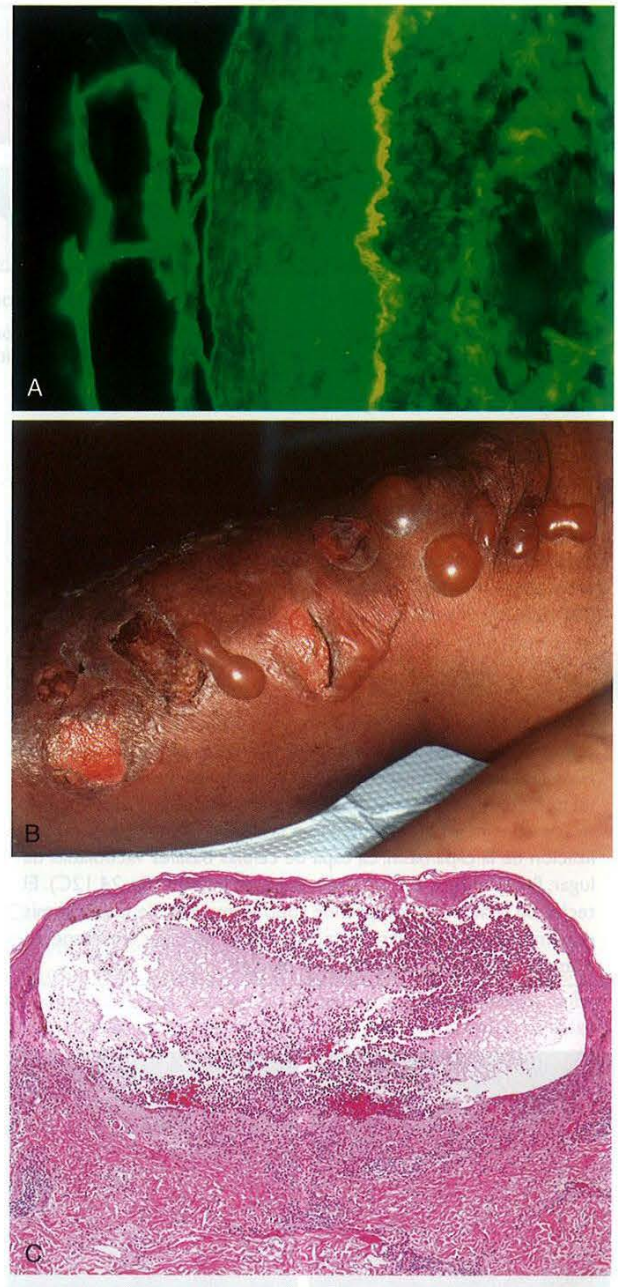


Figura 24.12 Penfigoide ampolloso. (A) Depósito de anticuerpos IgG (detectados mediante inmunofluorescencia directa) en la membrana basal subepidérmica (la epidermis queda en el lado izquierdo de la banda fluorescente). (B) Aspecto macroscópico de las ampollas tensas y llenas de líquido características. (C) Vesícula subepidérmica con infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos. *(C, por cortesía del Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)*

embarazo. Se produce también por autoanticuerpos frente al antígeno del penfigoide ampolloso. El penfigoide gestacional se resuelve típicamente tras el parto, pero puede reaparecer en gestaciones posteriores.

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria asociada a la sensibilidad al gluten, caracterizada por vesículas y pápulas agrupadas extremadamente pruriginosas. Afecta predominantemente a los hombres, a menudo entre los 20 y los 40 años de edad. Hasta en el 80% de los casos está asociada a enfermedad celíaca. Por el contrario, solo desarrollan dermatitis herpetiforme una pequeña fracción de los pacientes con enfermedad celíaca. Igual que esta, la dermatitis herpetiforme responde a una dieta sin gluten.

Patogenia

La importante asociación existente entre la dermatitis herpetiforme y la enfermedad celíaca aporta información sobre su patogenia. Las personas genéticamente predispuestas desarrollan anticuerpos IgA frente al gluten de la dieta (derivado de la proteína del trigo gliadina) y autoanticuerpos IgA que dan reacción cruzada con el endomisio y las transglutaminasas tisulares, incluida la transglutaminasa epidérmica que expresan los queratinocitos. Mediante inmunofluorescencia directa, la piel muestra los depósitos granulares de IgA discontinuos y localizados selectivamente en las puntas de las papilas de la dermis (fig. 24.13A). La lesión y la inflamación resultantes producen una ampolla subepidérmica.

booksmedicos.org

MORFOLOGÍA

Las lesiones de la dermatitis herpetiforme son bilaterales y simétricas, y se presentan agrupadas, afectando preferentemente a las superficies extensoras, a los codos, a las rodillas, a la parte superior de la espalda y a las nalgas (fig. 24.13B). Inicialmente, los neutrófilos se acumulan selectivamente en las **puntas de las papilas de la dermis** y forman pequeños microabscesos (fig. 24.13C). Las células basales que revisten esos microabscesos muestran vacuolización y separación dermoepidérmica focal hasta que, finalmente, se fusionan para formar una **ampolla subepidérmica** verdadera.

RESUMEN

TRASTORNOS AMPOLLOSOS

- Los trastornos ampollosos se clasifican según el nivel de la epidermis que se afecta.
- A menudo, estos trastornos se deben a autoanticuerpos específicos frente a las proteínas del epitelio o de la membrana basal que provocan el desprendimiento de los queratinocitos (acantólisis).
- El pénfigo se asocia a autoanticuerpos IgG frente a varias desmogleínas intercelulares (parte del desmosoma) que dan lugar a la aparición de ampollas subcórneas (pénfigo foliáceo) o suprabasilares (pénfigo vulgar).
- El penfigoide ampolloso se asocia a autoanticuerpos IgG frente a las proteínas de la membrana basal (parte del hemidesmosoma) y produce una ampolla subepidérmica.
- La dermatitis herpetiforme se asocia a autoanticuerpos IgA frente a la transglutaminasa y también se caracteriza por la formación de ampollas subepidérmicas.

TUMORES CUTÁNEOS

Lesiones epiteliales benignas y premalignas

Es frecuente encontrar neoplasias epiteliales benignas que probablemente surjan de las células madre que residen en la epidermis y los folículos pilosos. Esos tumores crecen limitadamente y, en general, no sufren transformación maligna.

Queratosis seborreica

Esos tumores epidérmicos pigmentados tan frecuentes se presentan especialmente en personas de edad media o mayores, de forma espontánea, y son particularmente numerosos en el tronco, aunque también pueden afectarse los miembros, la cabeza y el cuello.

Las queratosis seborreicas se producen por mutaciones activadoras adquiridas en las vías de transmisión de señales de los factores de crecimiento. Una parte significativa de esos tumores alberga mutaciones activadoras del receptor 3 del

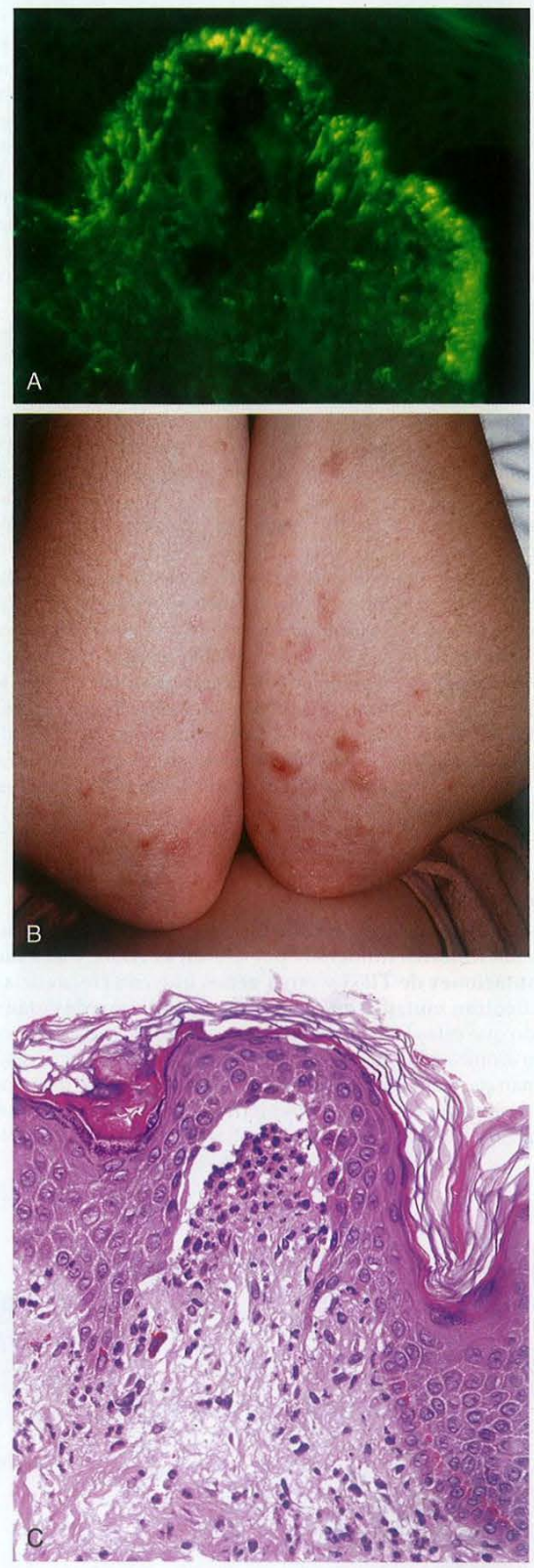


Figura 24.13 Dermatitis herpetiforme. (A) Característico depósito selectivo de autoanticuerpos IgA en las puntas de las papilas de la dermis. (B) Las lesiones corresponden a ampollas eritematosas intactas y erosionadas (normalmente, por rascado), a menudo agrupadas (como aquí se aprecia en codos y brazos). (C) Ampollas asociadas a la lesión de la capa de células basales, causadas inicialmente por la acumulación de neutrófilos (microabscesos) en las puntas de las papilas de la dermis. *(A, por cortesía del Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), que posee una actividad tirosina cinasa que estimula las vías RAS y PI3K/AKT, mientras que otras tienen mutaciones activadoras en componentes distales de la vía, como RAS y PI3K. Excepto por motivos estéticos, normalmente la queratosis seborreica tiene una importancia clínica escasa. No obstante, en casos aislados pueden aparecer bruscamente cientos de lesiones como un síndrome paraneoplásico *(signo de Leser-Trélat)*. Estos pacientes pueden albergar procesos malignos internos, principalmente carcinomas del tubo digestivo, que producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación de la epidermis.

MORFOLOGÍA

Las queratosis seborreicas son **placas redondas y exofíticas a modo de monedas** de diámetro variable, desde milímetros a centímetros, que tienen un **aspecto «pegado»** (fig. 24.14, *recuadro*). Son de color pardo o marrón oscuro y su superficie tiene un aspecto aterciopelado o granular. En ocasiones, su color oscuro hace sospechar un melanoma, lo que provoca su extirpación quirúrgica.

Microscópicamente, las queratosis seborreicas están formadas por sábanas monótonas de células pequeñas que se parecen a las células basales de la epidermis normal (v. fig. 24.14). En el interior de esas células basaloides hay una cantidad variable de pigmento melanina que es el responsable de la coloración marrón que se observa en el examen macroscópico. Se aprecia hiperqueratosis en la superficie, y la presencia de quistes pequeños llenos de queratina (quistes córneos) y el crecimiento de queratina hacia el interior de la masa tumoral principal (seudoquistes córneos) son característicos.

Queratosis actínica

La queratosis actínica es una lesión premaligna provocada por las lesiones inducidas por UV en el ADN y se asocia a mutaciones de *TP53* y otros genes que con frecuencia se encuentran mutados en el carcinoma epidermoide cutáneo. Dado que estas lesiones suelen ser consecuencia de la exposición crónica a la luz del sol y se asocian a hiperqueratosis, se llaman *queratosis actínicas* (relacionadas con el sol). La frecuencia de progresión a carcinoma epidermoide es baja, desde un 0,1 a un 2,6% al año. La mayoría regresan o permanecen estables.

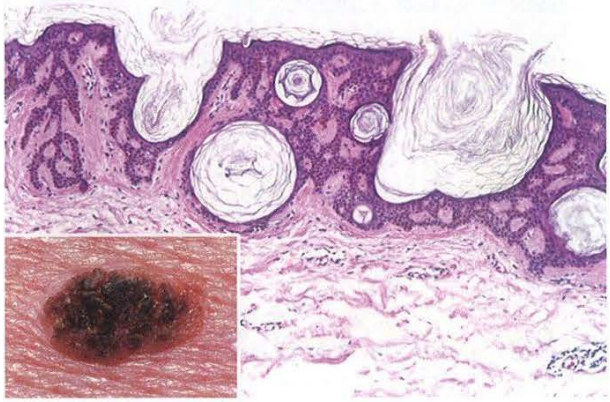


Figura 24.14 Queratosis seborreica. Una lesión característica cérea, marrón y áspera que parece que está «pegada» a la piel *(recuadro)*. El examen microscópico muestra una proliferación ordenada de queratinocitos basaloides uniformes que tienden a formar microquistes de queratina (quistes córneos).

MORFOLOGÍA

Las queratosis actínicas son normalmente menores de 1 cm de diámetro, de color pardo-marrón o rojo, y ásperas (como papel de lija) al tacto (fig. 24.15A). Microscópicamente, las porciones inferiores de la epidermis muestran **atipia citológica,** asociada a menudo a hiperplasia de las células basales (fig. 24.15B) o con atrofia y adelgazamiento difuso de la superficie de la epidermis. La dermis contiene fibras elásticas azules o grises engrosadas (elastosis solar) como consecuencia del daño crónico provocado por el sol. El estrato córneo está engrosado y muestra retención anómala de núcleos (paraqueratosis). De forma poco frecuente, se observa atipia epidérmica de espesor completo; estas lesiones se consideran un carcinoma epidermoide *in situ* (fig. 24.15C).

Características clínicas

Las queratosis actínicas son muy frecuentes en personas de piel clara y su incidencia aumenta con la edad y con la exposición al sol. Como cabría esperar, existe predilección por áreas expuestas al sol (cara, brazos o dorso de las manos). A pesar del bajo riesgo de progresión a malignidad, las queratosis actínicas se suelen tratar, para prevenir dicha progresión o por motivos estéticos. La erradicación local con crioterapia (congelación superficial) o agentes tópicos es eficaz y segura.

RESUMEN

LESIONES EPITELIALES BENIGNAS Y PREMALIGNAS

- *Queratosis seborreica:* placas planas redondas formadas por la proliferación de células basales de la epidermis de aspecto monótono que, en ocasiones, contienen melanina. La hiperqueratosis y los quistes llenos de queratina son característicos.
- *Queratosis actínica:* presentes en la piel expuesta al sol, esas lesiones muestran atipia citológica en las partes inferiores de la epidermis que, en casos aislados, evolucionan a carcinoma *in situ*.
- Aunque estas dos lesiones se asocian a mutaciones oncógenas, la transformación maligna de las queratosis seborreicas es extremadamente infrecuente y solo se describe en un porcentaje pequeño de las queratosis actínicas.

Tumores malignos de la epidermis

Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide o espinocelular es un tumor frecuente que normalmente surge en zonas expuestas al sol en personas mayores. La incidencia de esos tumores es mayor en los hombres que en las mujeres.

Patogenia

El carcinoma epidermoide cutáneo se produce principalmente por la exposición a la luz UV, que determina daños extensos en el ADN y una carga mutacional extremadamente alta (v. capítulo 6). Como cabría esperar, los pacientes con el infrecuente trastorno llamado *xerodermia pigmentaria,* que altera la reparación de las lesiones del ADN inducidas por UV, tienen un riesgo excepcionalmente alto. Son frecuentes las mutaciones de *TP53* y también las mutaciones activadoras de *RAS* y las mutaciones con pérdida de función de los receptores Notch, que transmiten señales que regulan la diferenciación ordenada de los epitelios escamosos normales.

booksmedicos.org

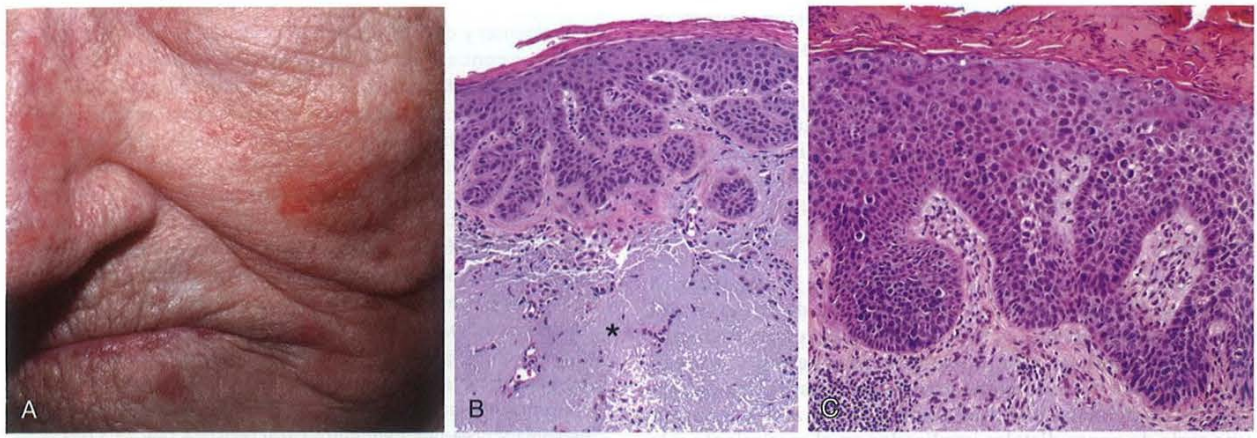


Figura 24.15 Queratosis actínica. (A) Lesiones rojizas y rugosas (parecidas al papel de lija) por una descamación excesiva en las mejillas y la nariz. (B) Atipia en las células basales (displasia) con gemaciones epiteliales asociadas a marcada hiperqueratosis, paraqueratosis y elastosis solar de la dermis *(asterisco)*. (C) Carcinoma epidermoide *in situ* con atipia de todo el espesor del epitelio.

La inmunodepresión, sobre todo en receptores de trasplantes de órganos, se asocia a un aumento de la incidencia de carcinoma epidermoide cutáneo, posiblemente asociado a la infección por el VPH. Otros factores predisponentes son los carcinógenos industriales (alquitranes y aceites), las úlceras crónicas que no cicatrizan, las cicatrices de quemaduras antiguas, la ingesta de arsenicales y la radiación ionizante.

MORFOLOGÍA

El carcinoma epidermoide *in situ* aparece como unas placas rojizas descamativas y bien delimitadas; algunos parecen asociarse a una queratosis actínica previa. Microscópicamente, esta lesión se caracteriza por la presencia de células muy atípicas a todos los niveles de la epidermis, con solapamiento nuclear y desorganización. Los carcinomas epidermoides infiltrantes más avanzados suelen ser nodulares, descamativos y pueden ulcerarse (fig. 24.16A). Estos tumores muestran grados variables de diferenciación que varían desde tumores con las células organizadas en lóbulos ordenados, con una queratinización extensa, hasta neoplasias formadas por células intensamente anaplásicas, con focos de necrosis y solo queratinización abortiva en células aisladas (disqueratosis) (fig. 24.16B).

Características clínicas

A menudo, los carcinomas epidermoides infiltrantes de piel se descubren cuando aún son pequeños y resecables. Menos del 1% han metastatizado a los ganglios regionales en el momento del diagnóstico. La probabilidad de metástasis está relacionada con el espesor de la lesión y el grado de invasión hacia el tejido subcutáneo. Los tumores que se originan de las queratosis actínicas pueden ser agresivos localmente pero, en general, metastatizan solo después de períodos de tiempo prolongados, mientras que los que se desarrollan en cicatrices de quemaduras, úlceras y piel no expuesta al sol, a menudo, siguen un comportamiento más agresivo. El carcinoma epidermoide originado en órganos internos (bucofaringe, pulmón, esófago, ano) suele ser infil-

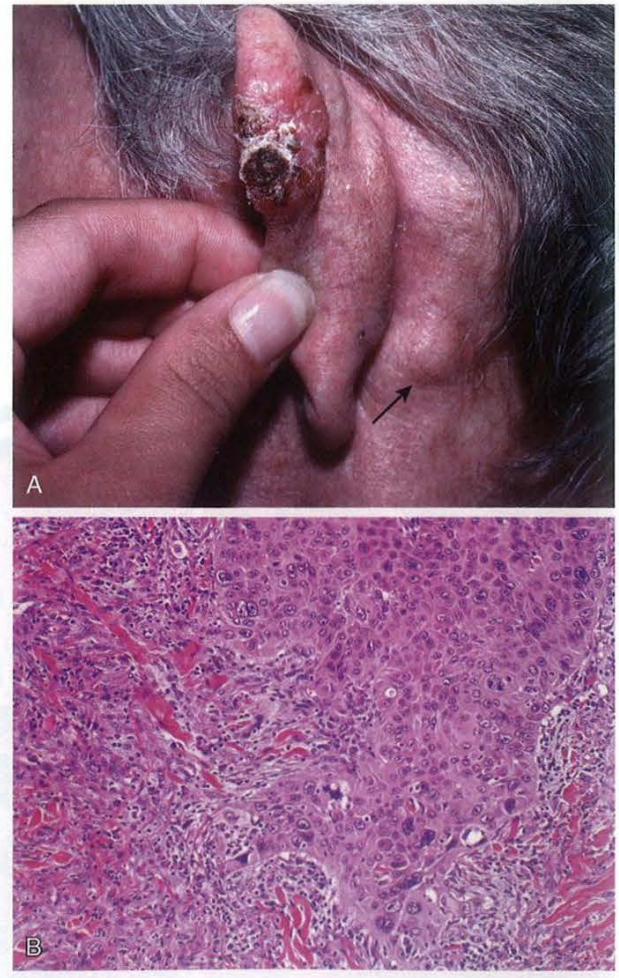


Figura 24.16 Carcinoma epidermoide infiltrante. (A) Lesión nodular hiperqueratósica que se presenta en una oreja asociada a metástasis en un ganglio linfático retroauricular prominente *(flecha)*. (B) El tumor invade el tejido blando dérmico a modo de proyecciones irregulares de células escamosas atípicas, que muestran acantólisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

trante y agresivo, posiblemente porque las lesiones precoces no se diagnostican (a diferencia de lo que sucede en la piel).

Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular es un cáncer frecuente de crecimiento lento que metastatiza en raras ocasiones. Tiende a presentarse en zonas sujetas a exposición crónica al sol y en personas con escasa pigmentación.

Patogenia

La característica molecular del carcinoma basocelular es la presencia de mutaciones con pérdida de función del gen supresor de tumores *PTCH1;* este gen regula de forma negativa la transmisión de señales Hedgehog y por eso estos tumores presentan una activación constitutiva de esta vía. Una activación excesiva de Hedgehog activa a su vez una serie de genes distales implicados en el crecimiento y la supervivencia celular y otros fenotipos vinculados a la transformación maligna. En el carcinoma basocelular esporádico, las mutaciones de *PTCH1* presentan los signos característicos de las lesiones del ADN inducidas por la luz UV. La importancia central del aumento de la transmisión de señales por la vía Hedgehog en el carcinoma basocelular se pone de manifiesto todavía más en el *síndrome de Gorlin,* un trastorno autosómico dominante debido a defectos hereditarios de *PTCH1* asociados a carcinomas basocelulares familiares. La vía Hedgehog es un regulador importante del desarrollo embrionario y los pacientes con síndrome de Gorlin suelen tener también sutiles malformaciones. Las mutaciones de *TP53* causadas por el daño asociado a la luz UV también son frecuentes en los tumores familiares y esporádicos.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas basocelulares se presentan como **pápulas perladas,** a menudo con vasos sanguíneos subepidérmicos prominentes y dilatados **(telangiectasia)** (fig. 24.17A). Algunos tumores contienen el pigmento melanina y pueden tener una apariencia similar a la de los nevos melanocíticos o los melanomas. Microscópicamente, las células tumorales se parecen a la capa de células basales de la epidermis normal o elementos germinativos foliculares. Como se originan en la epidermis o en el epitelio folicular, no se encuentran en superficies mucosas. Se observan dos patrones frecuentes: **crecimientos superficiales multifocales,** originados en la epidermis, y **lesiones nodulares,** que crecen hacia el interior en la dermis como cordones e islotes de células de basofilia variable con núcleos hipercromáticos incluidos en una matriz de estroma fibrótico o mucinoso (fig. 24.17B). Los núcleos de las células tumorales periféricas se alinean en la capa más exterior (un patrón denominado *en empalizada*), que, con frecuencia, se separa del estroma y crea una hendidura característica (fig. 24.17C).

Características clínicas

Se calcula que, en EE. UU., cada año se tratan más de un millón de carcinomas basocelulares. Con diferencia, el factor de riesgo más importante es la exposición al sol acumulada. El carcinoma basocelular es más frecuente en las regiones cálidas del sur de ese país y su incidencia es 40 veces mayor en los climas soleados cercanos al ecuador, como Australia, que en los países del norte de Europa. Los tumores aislados suelen curarse mediante la extirpación local, pero aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollarán otro carcinoma basocelular en un plazo de 5 años. Las lesiones avanzadas pueden ulcerarse, y es posible que se produzca una extensa invasión local hacia el hueso o los senos faciales si se deja que las lesiones evolucionen sin iniciar tratamiento. Las metástasis son excepcionalmente raras. Los inhibidores de la vía Hedgehog permiten tratar los tumores localmente avanzados o metastásicos.

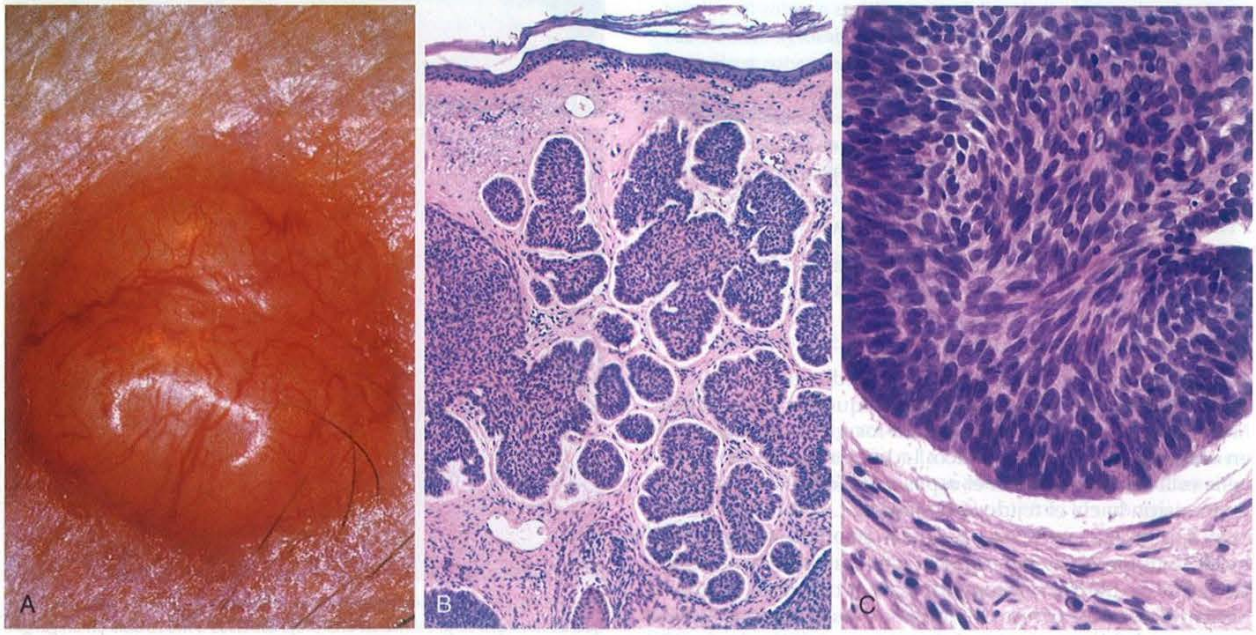


Figura 24.17 Carcinoma basocelular. (A) Pápula perlada con superficie lisa prototípica, con vasos telangiectásicos. (B) El tumor está compuesto por nidos de células basaloides que infiltran un estroma fibrótico. (C) Las células tumorales tienen un citoplasma escaso y núcleos hipercromáticos pequeños que forman una empalizada en la parte exterior del nido. La hendidura entre las células tumorales y el estroma es un artefacto muy característico del corte de las muestras.

booksmedicos.org

RESUMEN

TUMORES MALIGNOS DE LA EPIDERMIS

- La incidencia de carcinoma basocelular y epidermoide se correlaciona intensamente con el aumento de la exposición al sol a lo largo de la vida.
- Los factores de riesgo del carcinoma epidermoide cutáneo incluyen la piel clara, la exposición a la luz UV, la exposición a las sustancias químicas carcinógenas, la inflamación cutánea crónica y las cicatrices y la infección por el VPH (en contexto de inmunodepresión).
- El carcinoma epidermoide cutáneo puede producir metástasis, pero suele reconocerse y extirparse antes de que lo haga.
- El carcinoma basocelular, el proceso maligno más frecuente en todo el mundo, es un tumor localmente agresivo asociado a mutaciones en la vía Hedgehog. Las metástasis son muy poco frecuentes.

Proliferaciones de los melanocitos

Nevos melanocíticos

Estrictamente hablando. El término *nevo* se refiere a cualquier lesión congénita de la piel. Sin embargo, el nevo *melanocítico* se refiere a cualquier neoplasia benigna congénita o adquirida de los melanocitos.

Patogenia

Los nevos melanocíticos son neoplasias benignas causadas por mutaciones somáticas con ganancia de función de *BRAF* o *RAS*. Los nevos derivan de los melanocitos, que son las células productoras de pigmento con prolongaciones dendríticas que suelen estar entremezcladas entre los queratinocitos basales normales. Recordará que *BRAF* codifica una serina/treonina cinasa que se encuentra localizada distal a RAS en la vía regulada por cinasas extracelulares (ERK). Las evidencias experimentales sugieren que una transmisión de señales no controlada por BRAF/RAS induce inicialmente la proliferación de los melanocitos, seguida de su senescencia. Sin embargo, no está claro cómo se coordinan estos efectos contrapuestos, aunque se cree que el «freno» sobre la proliferación que se consigue induciendo la senescencia explica por qué son pocos los nevos que se transforman en melanomas malignos. De hecho, el crecimiento y la migración de las células de los nevos desde la unión dermoepidérmica hacia la dermis subyacente se acompaña de cambios morfológicos que se consideran signos de senescencia celular (fig. 24.18). Las células superficiales de los nevos son más grandes, tienden a producir melanina y crecen en nidos. Las células más profundas de los nevos son más pequeñas, producen poco o ningún pigmento y crecen en cordones o como células aisladas. En la extensión más profunda de estas lesiones, las células presentan aspecto fusiforme y crecen en fascículos. Esta secuencia de alteraciones morfológicas tiene una gran importancia diagnóstica, ya que no aparece en los melanomas.

MORFOLOGÍA

Los nevos melanocíticos habituales son pápulas pardas o marrones, con pigmentación uniforme y de pequeño tamaño (diámetro transversal de 5 mm o menor) con bordes redondeados bien definidos (fig. 24.19A). Las lesiones iniciales están formadas por células redondeadas u ovoides que crecen en «nidos» siguiendo la unión dermoepidérmica. Los núcleos son uniformes y redondeados, y contienen nucléolos inespecíficos con poca o ninguna actividad mitótica. Estas lesiones en estadios iniciales se denominan **nevos de la unión.** Finalmente, la mayoría de los nevos de la unión crecen en la dermis subyacente en forma de nidos o cordones de células **(nevos compuestos),** y en las lesiones más antiguas se pueden perder completamente los nidos de la epidermis, con lo que se crean **nevos intradérmicos** (fig. 24.19B).

Características clínicas

Hay muchos tipos de nevos melanocíticos, con aspectos diversos. Aunque estas lesiones normalmente solo provocan problemas estéticos, pueden causar irritación o parecerse a un melanoma, lo que hace necesaria su extracción quirúrgica. Los nevos compuestos e intradérmicos a menudo son más elevados que los de la unión.

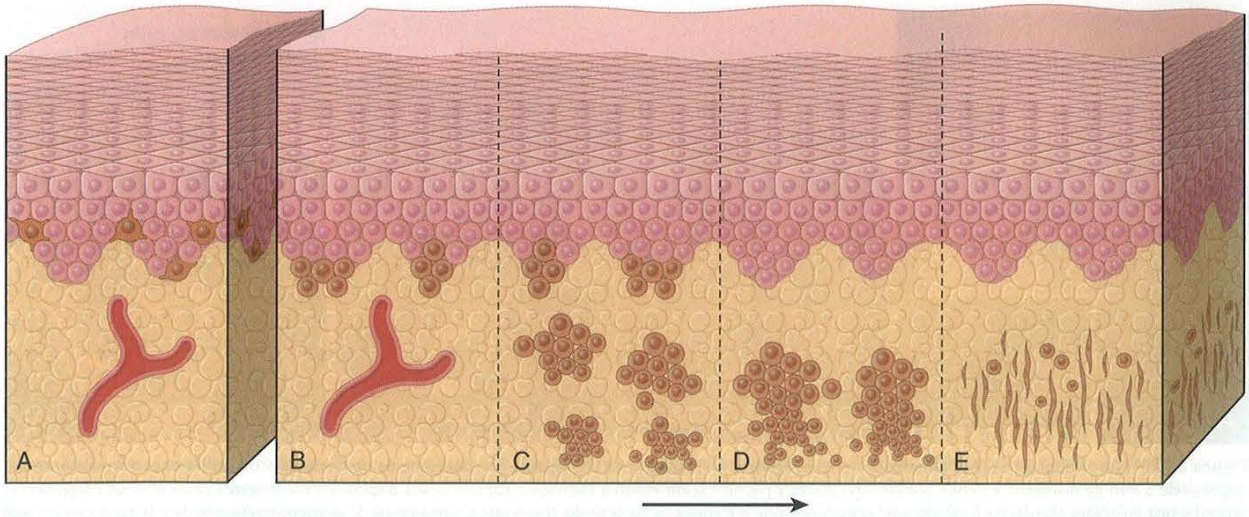


Figura 24.18 Pasos posibles en el desarrollo de los nevos melanocíticos. (A) La piel normal solo muestra melanocitos dispersos. (B) Nevo de la unión. (C) Nevo compuesto. (D) Nevo intradérmico. (E) Nevo intradérmico con senescencia celular extensa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

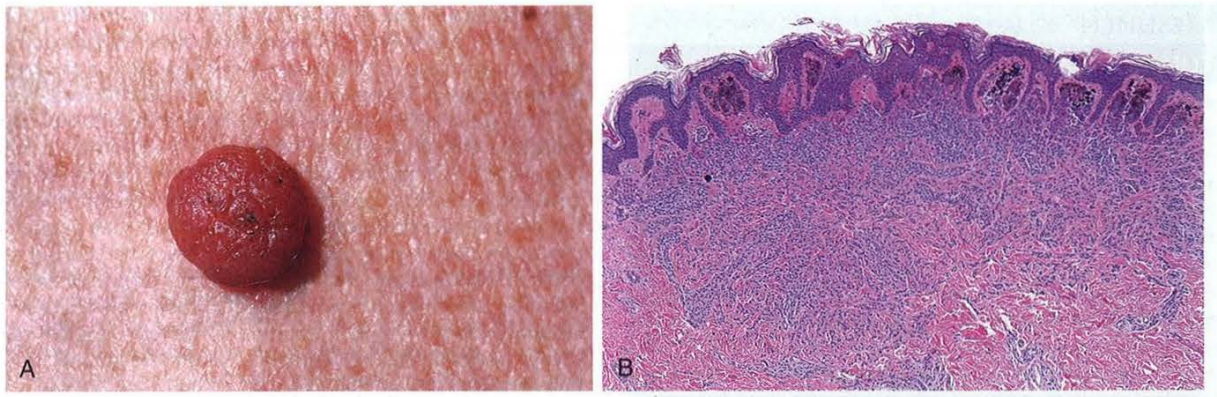


Figura 24.19 Nevo melanocítico. (A) Los nevos melanocíticos son relativamente pequeños, simétricos y pigmentados uniformemente. (B) Un nevo compuesto de melanocitos que pierden pigmentación y se vuelven más pequeños y más dispersos a medida que se extienden por la dermis, signos todos ellos indicativos de la naturaleza benigna de la proliferación.

Nevos displásicos

Los nevos displásicos pueden ser esporádicos o familiares. Estos últimos son clínicamente importantes, dado que identifican a los individuos con un riesgo aumentado de desarrollar melanoma. Igual que sucede con los nevos melanocíticos convencionales, es frecuente encontrar mutaciones activadoras *RAS* o *BRAF* en los nevos displásicos y se cree que tienen una función patógena.

MORFOLOGÍA

Los nevos displásicos son más grandes que la mayoría de los adquiridos (con un diámetro transversal a menudo mayor de 5 mm) y **su número puede ascender a varios cientos** (fig. 24.20A). Son máculas planas o placas ligeramente elevadas, con una superficie en «empedrado». Normalmente tienen una pigmentación variable (variegada) y bordes irregulares (v. fig. 24.20A, *recuadro*).

Microscópicamente, los nevos displásicos son principalmente nevos compuestos que muestran signos tanto estructurales como citológicos de anomalías de crecimiento. Los nidos de células del nevo dentro de la epidermis pueden estar aumentados de tamaño y muestran una fusión anómala, o coalescencia, con los nidos adyacentes (en forma de puentes). En el seno de este proceso, las células del nevo comienzan a reemplazar la capa normal de células basales siguiendo la unión dermoepidérmica y producen lo que se conoce como **«hiperplasia lentiginosa»** (fig. 24.20B). La atipia citológica se define por la presencia frecuente de núcleos con perfiles irregulares, a menudo angulosos, e hipercromáticos (v. fig. 24.20B,C). También se aprecian alteraciones asociadas en la dermis superficial, consistentes en un infiltrado linfocítico escaso, liberación del pigmento melanina, que es fagocitado por los macrófagos de la dermis (incontinencia de melanina), y fibrosis lineal que rodea los nidos de melanocitos en la epidermis. Estas alteraciones de la dermis forman parte de la respuesta del huésped a esas lesiones.

Características clínicas

A diferencia de los ordinarios, los nevos displásicos tienden a presentarse tanto en superficies corporales no expuestas a la luz solar como en las zonas expuestas. El *síndrome de nevos displásicos familiar* guarda una importante relación con el melanoma, de manera que el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida en las personas afectadas es prácticamente del 100%. En los casos esporádicos, solo las personas con 10 nevos

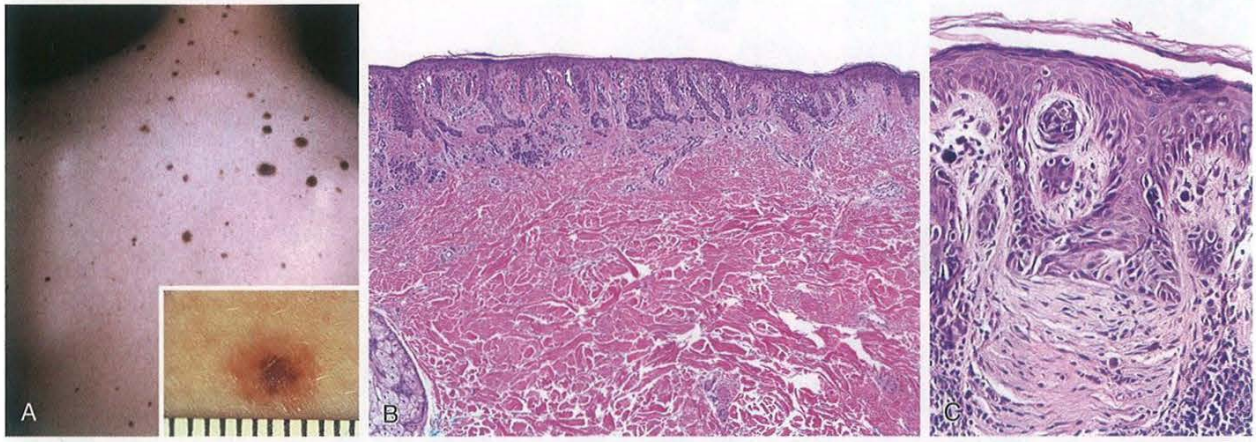


Figura 24.20 Nevos displásicos. (A) Numerosos nevos irregulares en la espalda de un paciente con síndrome de nevos displásicos. Las lesiones normalmente son mayores de 5 mm de diámetro, y tienen bordes irregulares y pigmentación variable *(recuadro)*. (B) Los nevos displásicos compuestos presentan un componente central y una «joroba» asimétrica formada exclusivamente por melanocitos de la unión (hiperplasia lentiginosa). El primero corresponde a la zona central más pigmentada y elevada vista en el *recuadro* de la imagen A, y la segunda, a un borde periférico plano menos pigmentado. (C) Otras características importantes son la atipia citológica (núcleos irregulares que se tiñen oscuros) y bandas paralelas características de fibrosis.

booksmedicos.org

displásicos o más parecen tener un aumento de riesgo de desarrollar melanoma. Se ha demostrado tanto clínica como histológicamente que los nevos displásicos se transforman en melanoma, si bien se trata de excepciones, porque la mayoría de los melanomas parece que se originan *de novo* y no a partir de un nevo preexistente. Por tanto, la probabilidad de que un nevo en particular, displásico o de otro tipo, evolucione a melanoma es baja y esas lesiones deben considerarse más bien como marcadores de riesgo de melanoma.

Melanoma

El melanoma es menos frecuente que el carcinoma basocelular o el epidermoide, pero tiene una mortalidad mucho mayor. Actualmente, la mayor parte de ellos se curan mediante cirugía, gracias a la concienciación pública ante los primeros signos de los melanomas cutáneos. No obstante, su incidencia ha aumentado de forma espectacular en las últimas décadas, como consecuencia del aumento de la exposición al sol y/o de las mayores tasas de detección fruto de una vigilancia intensiva.

Patogenia

Igual que otros tumores malignos cutáneos, el melanoma se produce principalmente por las lesiones inducidas por luz UV del ADN, con la adquisición escalonada de mutaciones conductoras. La incidencia es máxima en la piel expuesta al sol y en regiones geográficas, como Australia, con una exposición solar alta y en las que gran parte de la población tiene piel clara. La exposición intensa intermitente en edades tempranas resulta especialmente dañina. Se estima que la predisposición hereditaria también es importante en un 5-10% de los casos, como ya se ha comentado en el síndrome de nevos displásicos familiar. Por ejemplo, las mutaciones en la línea germinal del locus *CDKN2A* (localizado en 9p21) aparecen en un 40% de los infrecuentes casos de melanoma familiar. Este locus complejo codifica dos supresores de tumores: p16, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina, que regula la transición G_1-S en el ciclo celular porque mantiene la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (RB) en estado activo; y p14, que aumenta la actividad del gen supresor de tumores p53 al evitar su degradación.

Las fases clave del desarrollo del melanoma se caracterizan por un crecimiento radial y otro vertical. Se propone que la primera fase reconocible en el desarrollo de melanoma es una expansión lateral de los melanocitos de la unión dermoepidérmica (hiperplasia lentiginosa y nevo compuesto lentiginoso; fig. 24.21A-C). Estas lesiones progresan a su vez a una fase de melanoma *in situ*, caracterizada por el *crecimiento radial* en la epidermis, a menudo durante períodos prolongados de tiempo (fig. 24.21D). Durante esta fase, las células del melanoma no tienen capacidad de infiltrar y producir metástasis. Con el tiempo, se produce una *fase de crecimiento vertical*, en la que el tumor crece en profundidad hacia las capas más profundas de la dermis en forma de una masa expansiva sin maduración celular (fig. 24.21E). Esta fase suele venir precedida por el desarrollo de un nódulo sobre una lesión plana preexistente y se correlaciona con la adquisición de potencial metastásico.

La secuenciación de ADN de los casos familiares y esporádicos, incluidos los casos que parecen originarse sobre un nevo benigno previo, ha aportado importante información sobre la patogenia molecular del melanoma (fig. 24.22). Parece que el acontecimiento iniciador es una mutación activadora de *BRAF* o (con menos frecuencia) *RAS*. En la inmensa mayoría de los casos, esto produce nevos benignos, salvo que se añadan otras mutaciones. La secuenciación de los nevos con rasgos morfológicos «atípicos» sugestivos de melanoma y de los melanomas en fase de crecimiento radial (melanoma *in situ*) ha demostrado que con frecuencia contienen mutaciones que activan la expresión de las telomerasas, que parecen servir como antídoto a la senescencia (el destino habitual de los nevos benignos). Las mutaciones adicionales o las alteraciones epigenéticas que determinan una pérdida de *CDKN2A* y p16 supresor de tumores codificado por ella permiten al tumor

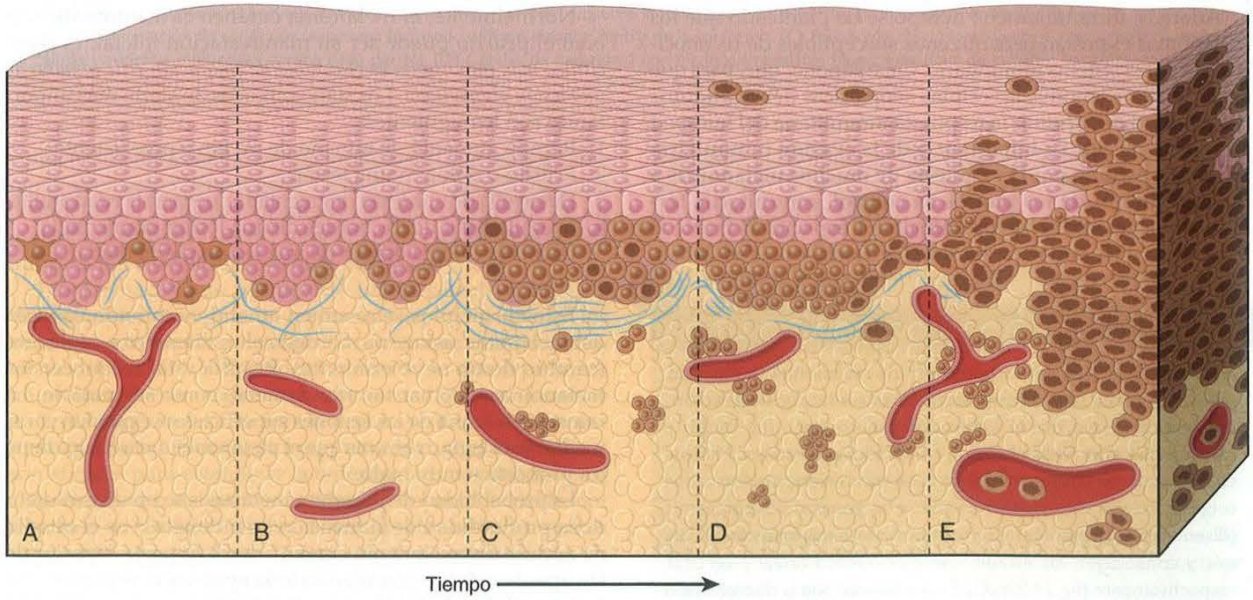


Figura 24.21 Pasos posibles en el desarrollo de un melanoma. (A) La piel normal muestra solo melanocitos dispersos. (B) Hiperplasia lentiginosa de melanocitos. (C) Nevo lentiginoso compuesto con estructura y características citológicas anómalas (nevos displásicos). (D) Estadio de crecimiento precoz o radial de un melanoma (células oscuras grandes en la epidermis) que se origina en un nevo. (E) Melanoma en estadio de crecimiento vertical con potencial metastásico. Obsérvese que en la mayoría de los casos de melanoma no se identifica un nevo melanocítico precursor. Se cree que se originan *de novo*, quizá siguiendo la misma vía en todos los casos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

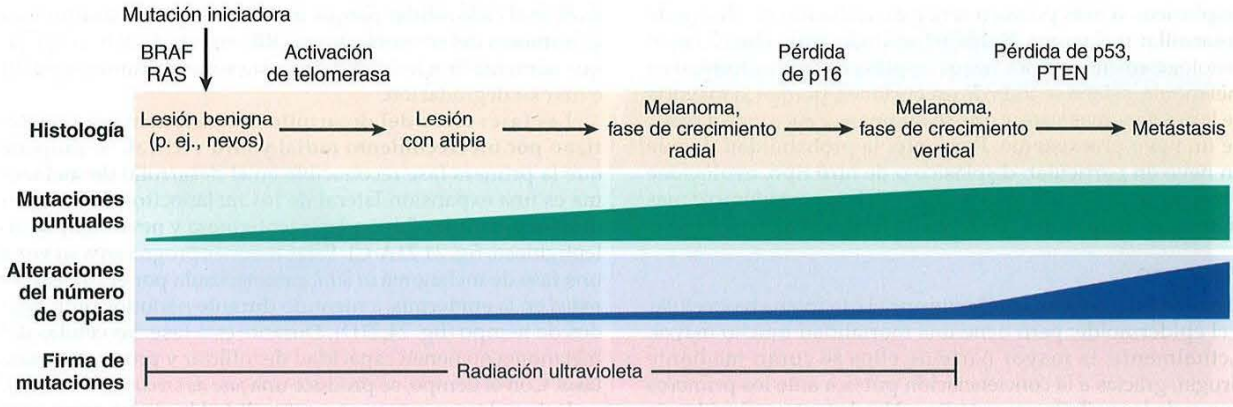


Figura 24.22 Evolución molecular del melanoma cutáneo. Se indican las mutaciones conductoras más importantes y la carga global de mutaciones (mutaciones puntuales y variaciones en el número de copias del genoma) en las distintas fases histológicas de la progresión de las lesiones melanocíticas. Obsérvese que, cuando el tumor provoca metástasis en órganos internos, se reduce la lesión del ADN inducida por la luz UV con sustituciones puntuales y aumenta el cambio en el número de copias en relación con la aneuploidía.

iniciar la fase de crecimiento vertical infiltrante. Durante toda esta fase cutánea de crecimiento del tumor, la exposición a la luz UV aumenta la carga mutacional incrementando el riesgo de progresión tumoral. Por último, la aparición de mutaciones adicionales en genes, como los genes supresores de tumores *TP53* y *PTEN*, permite al tumor adquirir potencial metastásico. Esta fase se caracteriza por la aparición de aneuploidía y variaciones en el número de copias genómicas, que aumentan la heterogeneidad genética del tumor.

Por el contrario, los melanomas menos frecuentes que aparecen en zonas acras no expuestas al sol y mucosas tienen una evolución distinta desde la perspectiva molecular. La mutación iniciadora más frecuente en estos casos son mutaciones con ganancia de función de la tirosina cinasa receptora KIT. Los melanomas originados en la úvea ocular tienen también una serie de mutaciones en genes conductores distintas, sobre todo mutaciones mutuamente excluyentes que activan las proteínas de unión a GTP GNAQ o GNA11.

Además, durante mucho tiempo se ha planteado que los melanomas expresan neoantígenos susceptibles de reconocimiento por el sistema inmunitario. Cabe suponer que, para que aparezca el melanoma, las células neoplásicas deben adquirir la capacidad de suprimir la respuesta inmunitaria del huésped o evadirse de ella. **La importancia de la evasión inmunitaria se ha demostrado por la respuesta de muchos melanomas a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, fármacos que desinhiben a los linfocitos T específicos frente al melanoma y les permiten atacarlo** (se describe más adelante).

MORFOLOGÍA

A diferencia de los nevos benignos, los melanomas, a menudo, muestran **variaciones muy llamativas en la pigmentación,** con matices negro, marrón, rojo, azul oscuro y gris (fig. 24.23A). Los **bordes son irregulares** y, a menudo, «mellados». Microscópicamente, las células malignas crecen como nidos mal formados o como células individuales en todas las zonas de la epidermis (diseminación pagetoide) y forman nódulos expansivos en la dermis, y constituyen los estadios de crecimiento radial y vertical, respectivamente (fig. 24.23B,C). Es interesante que la diseminación superficial de los melanomas a menudo se asocie a un infiltrado linfocítico intenso (v. fig. 24.23B), una característica que puede reflejar la respuesta del huésped ante los antígenos específicos del tumor. **El aumento de grosor se correlaciona con un peor comportamiento biológico de los melanomas (el denominado *espesor de Breslow*).** La determinación de estas variables, entre otras, permite establecer un pronóstico preciso.

Las células de un melanoma son considerablemente más grandes que las de un nevo. Poseen unos núcleos grandes con bordes irregulares, cromatina que, típicamente, forma cúmulos en la periferia de la membrana nuclear y nucléolos eosinófilos prominentes de color «rojo cereza» (fig. 24.23D). Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser útiles para identificar los depósitos metastásicos (v. fig. 24.23D, *recuadro*).

Características clínicas

Aunque la mayoría de esas lesiones se originan en la piel, también pueden producirse en las superficies mucosas oral y anogenital, el esófago, las meninges y los ojos. A continuación, se describen los melanomas cutáneos.

Normalmente, el melanoma cutáneo es asintomático, si bien el prurito puede ser su manifestación inicial. *El signo clínico más importante es el cambio de coloración o de tamaño de una lesión pigmentada.* Los signos clínicos de alerta más importantes son los siguientes:

1. Rápido aumento de tamaño de un nevo preexistente.
2. Prurito o dolor en una lesión.
3. Desarrollo de una lesión pigmentada nueva en la edad adulta.
4. Irregularidad de los bordes de una lesión pigmentada.
5. Diversos colores dentro de una lesión pigmentada.

Estos principios se resumen en el denominado «abecé» del melanoma: *a*simetría, *b*ordes, *c*olor, *d*iámetro y *e*volución (cambio de un nevo existente). Resulta vital reconocer los melanomas y actuar tan rápidamente como sea posible. La inmensa mayoría de las lesiones superficiales se pueden curar mediante cirugía, mientras que el melanoma metastásico tiene un pronóstico muy malo.

La probabilidad de presentar metástasis se predice midiendo la profundidad de la invasión en milímetros en el estadio de nódulo de crecimiento vertical, desde la parte superior de la capa de células granulares de la epidermis suprayacente (espesor de Breslow). El riesgo de metástasis también aumenta en los tumores que tienen un índice mitótico alto y en los que no se puede inducir la respuesta inmunitaria local. Cuando se presentan metástasis, afectan no solo a los ganglios linfáticos regionales sino también al hígado, a los pulmones, al cerebro

booksmedicos.org

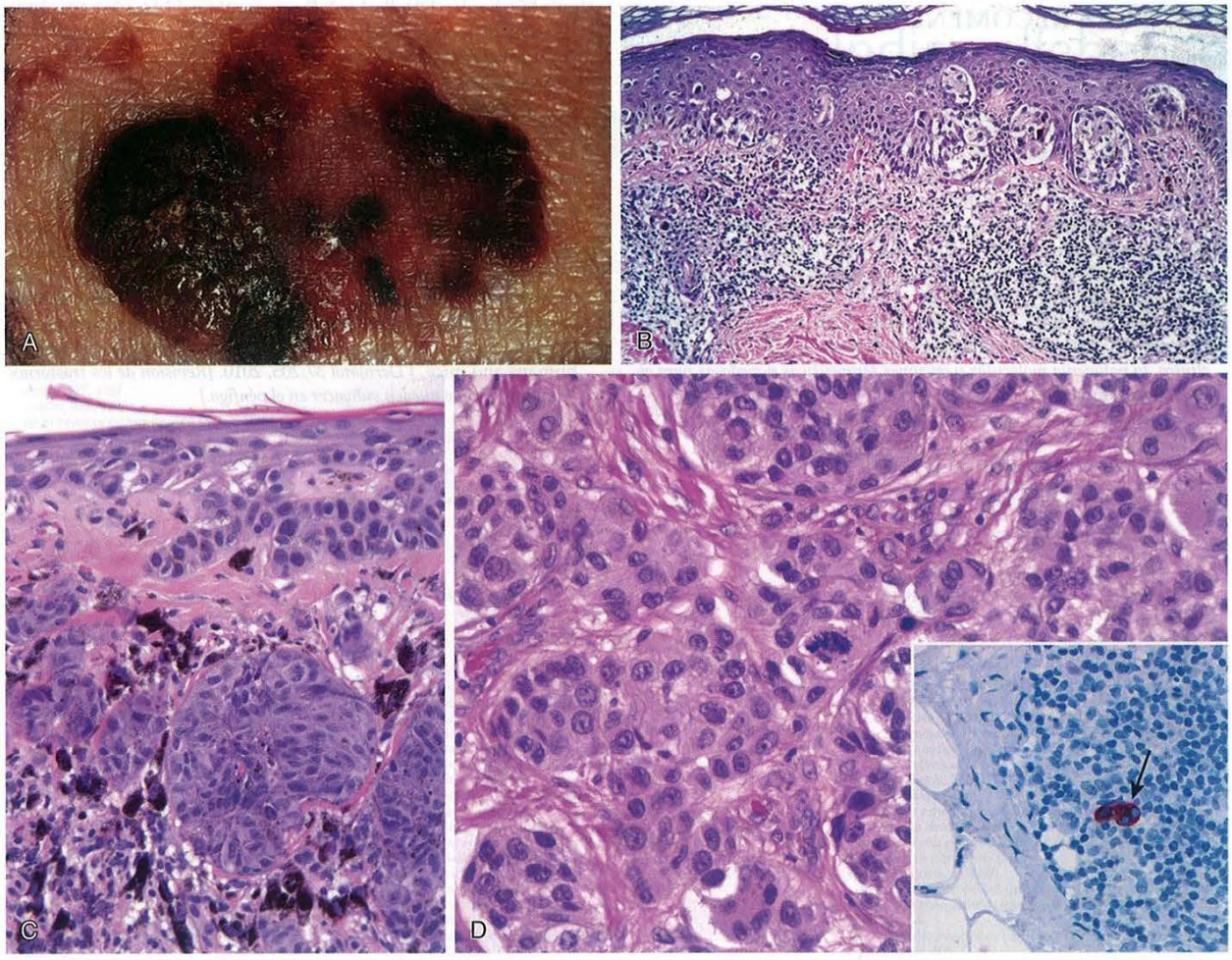


Figura 24.23 Melanoma. (A) Las lesiones tienden a ser mayores que los nevos, con bordes irregulares y pigmentación variable. Las áreas maculares son indicativas de un crecimiento superficial (radial), mientras que las áreas elevadas sugieren la infiltración de la dermis (crecimiento vertical). (B) Estadio de crecimiento radial con diseminación de células de melanoma formando nidos o aisladas dentro de la epidermis. (C) Estadio de crecimiento vertical, con agregados nodulares de células tumorales infiltrantes dentro de la dermis. (D) Células de melanoma con núcleos irregulares hipercromáticos de tamaños variables, con llamativos nucléolos. En el centro del campo, se observa una mitosis atípica. En el *recuadro* se muestra un ganglio centinela que contiene un cúmulo diminuto de melanoma metastásico *(flecha)*, detectado mediante la tinción con el marcador de melanocitos HMB-45.

y prácticamente a cualquier otra localización que sea accesible por diseminación hematógena. La biopsia del ganglio linfático centinela (del primero o primeros ganglios de drenaje de un melanoma primario) en el momento de la cirugía aporta más información sobre la agresividad biológica.

Los fármacos que inhiben de forma selectiva BRAF y KIT mutantes consiguieron respuestas espectaculares en los pacientes con tumores metastásicos en los que existían mutaciones de *BRAF* y *KIT*, respectivamente, lo que representa un prometedor avance en una enfermedad que previamente no tenía esperanzas. De forma más reciente, se ha demostrado que los inhibidores de los puntos de control inmunitario son eficaces para estabilizar la enfermedad metastásica y, en algunos casos, consiguen una regresión importante del tumor e incluso su remisión clínica. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario son anticuerpos que interfieren en la función de las proteínas presentes en la superficie de los linfocitos T que regulan la capacidad de respuesta de los linfocitos T citotóxicos. Al bloquear estas vías, los inhibidores del punto de control reactivan la respuesta de los linfocitos T del huésped, que se encuentra inhibida. Los esfuerzos actuales se están concentrando en mejorar estos buenos resultados mediante la combinación de diversos inhibidores del punto de control o de estos con otros tratamientos dirigidos, como los inhibidores de BRAF.

RESUMEN

LESIONES MELANOCÍTICAS BENIGNAS Y MALIGNAS

- La mayoría de los *nevos melanocíticos* son portadores de mutaciones activadoras en *BRAF* o, con menor frecuencia, en *NRAS*, pero la inmensa mayoría nunca malignizan.
- La mayoría de los *nevos displásicos* esporádicos se deben considerar marcadores del riesgo de melanoma y no lesiones premalignas. Se caracterizan por trastorno estructural y atipia citológica.
- El *melanoma* es un proceso maligno muy agresivo: tumores de solo unos milímetros de grosor pueden dar lugar a metástasis mortales.
- En la mayoría de los casos, el melanoma evoluciona a partir de una lesión intraepitelial *(in situ)* a otra forma invasiva (dérmica). Las características del tumor de la dermis, como la profundidad de la invasión y la actividad mitótica, se correlacionan con la supervivencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

LECTURAS RECOMENDADAS

Bastian BC: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia, *Ann Rev Pathol* 9:239, 2014. *[Clasificación modificada del melanoma basada en sus características tanto clínicas como genéticas. Estos esquemas de clasificación molecular son fundamentales para avanzar en la terapia dirigida.]*

Cancer Genome Atlas Network: Genomic classification of cutaneous melanoma, *Cell* 161:1681, 2015. *[Un estudio genómico sobre el melanoma cutáneo, que resume los subtipos moleculares y las vías patógenas comunes.]*

Elder DE: Dysplastic nevi: an update, *Histopathology* 56:112, 2010. *[Presentación ponderada de la histología y la patogenia de los nevos displásicos y su relación con el melanoma.]*

Epstein EH: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog, *Nat Rev Cancer* 8:743, 2008. *[Revisión sucinta sobre la epidemiología, la presentación clínica, la patogenia molecular y opciones terapéuticas novedosas para el carcinoma basocelular.]*

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis, *N Engl J Med* 361:496, 2009. *[Comentario sobre la patogenia, las características clínicas y las opciones de tratamiento dirigido en la psoriasis.]*

Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al: From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma, *J Clin Invest* 122:464, 2012. *[Los modelos de carcinogenia en la epidermis humana indican que se necesitan múltiples mutaciones en vías específicas para que se produzca la transformación maligna.]*

Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, et al: What's new in bullous pemphigoid, *J Dermatol* 37:194, 2010. *[Revisión de la patogenia del penfigoide ampolloso.]*

Wargo JA, Cooper ZA, Flaherty KT: Universes collide: combining immunotherapy with targeted therapy for cancer, *Cancer Discov* 4:1377, 2014. *[Presentación de las vías de transmisión de señales en el melanoma con las intervenciones terapéuticas y la implicación del sistema inmunitario.]*

Yokoyama T, Amagai M: Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice, *J Dermatol* 37:205, 2010. *[Revisión de los trastornos inmunitarios que pueden subyacer en el pénfigo.]*

booksmedicos.org

Índice alfabético

A
Aberraciones genéticas, en el cáncer de próstata, 700
Abetalipoproteinemia, 614
ABL, gen, 202
Abombamiento frontal, 331
«Abotargados azules», 501
Abrasión, definición, 317-318
Absceso(s)
  anillo, 427, 428*f*
  anular, 427, 428*f*
  en la bronconeumonía, 79*f*
  crípticos, 623-624
    en la enfermedad de Crohn, 623-624
  definición, 78-79
  encéfalo, 864*f*, 865, 866*c*
  epidural, 863
  estrellado, 710
  «fríos», 70
  en la pielonefritis aguda, 565, 565*f*
  pulmón, 525, 525*c*
    características clínicas, 525
    morfología, 525*c*
Abuso
  de drogas, 317, 317*c*
    con cocaína, 315-316
    fármacos de uso frecuente, 315*t*, 317*c*
    heroína, 316-317
    marihuana, 317
    opioides, 316-317
    reacciones adversas, 315-317
  de etanol, efectos adversos, 311
Acalasia esofágica, 591
Acantólisis, en el pénfigo, 896
Acantosis, definición, 890*t*
Accidente(s)
  cerebrovascular (ictus), 97
  de tráfico, lesiones, 318
Aceites vegetales, 337-338
Acetaldehído en el metabolismo
  del alcohol, 310
  del etanol, 311
Ácido(s)
  acetilsalicílico, reacciones adversas, 314
  ascórbico, acción antihistamínica, 332
  grasos
    libres (AGL), en la diabetes de tipo 2, 778
    ω-3, en la ateroesclerosis, 371
  homovainíllico (HVA), en neuroblastoma, 288-289
  pantoténico
    funciones, 333*t*
    síndrome por deficiencia, 333*t*
  retinoico, 276
    holo-*trans* (ATRA), 276, 479, 481
  ribonucleico (ARN)
    no codificante, 244-245
      regulador, 2
  tricarboxílicos (TCA), ciclo, 15
  vainillilmandélico (VMA), en el neuroblastoma, 288-289
  valproico, 276
Ácinos pulmonares, 498-500
Acondroplasia, 800
Acortamiento de los telómeros, catástrofe mitótica, 189, 218-219, 219*f*
Acromegalia, 753
Activación
  de las células estrelladas, y fibrosis hepática, 639
  del complemento
    enfermedades causadas por alteración, 554
    en las glomerulopatías mediadas por anticuerpos, 554
  endotelial, 107-108
Actividad procoagulante, en la diabetes de larga evolución, 783
Acumulación
  intracelular, 51-53, 52*f*-53*f*
  primaria, en las enfermedades por depósito lisosómico, 255-256
  secundaria, en las enfermedades por depósito lisosómico, 255-256
ADAMTS13, deficiencia, 488-489
Adaptaciones. *Véase también* Respuestas celulares
  celulares, 32
  al estrés, 48-51, 51*c*
    atrofia, 50
    hiperplasia, 49-50
    hipertrofia, 48-49, 48*f*-49*f*
    metaplasia, 50-51
  fisiológicas, 48
  patológicas, 48
Addison, enfermedad, 790-792
  causas, 793
  hiperpigmentación, 793
Adenocarcinoma(s)
  de apéndice, 635
  bien diferenciado, 632, 633*f*
  de colon, 630-633, 634*c*
    características clínicas, 632-633, 634*f*
    epidemiología, 630-631
    morfología, 632*c*, 633*f*
    patogenia, 631-632
  colorrectal, 627, 629-630
    izquierdo, 632
  de cuello uterino, 720
  ductal infiltrante de páncreas, 686-689
  esofágicos
    características clínicas, 596
    incidencia, 596
    morfología, 596*c*, 596*f*
    patogenia, 596
    riesgo de desarrollo, 596
  gástricos, 604-605
    características clínicas, 605
    epidemiología, 604
    morfología, 604*c*-605*c*, 605*f*
    patogenia, 604
  in situ (AIS), de pulmón, 539, 540*f*
  de la mama femenina, 740
  nomenclatura, 190
  poco diferenciado, 632, 633*f*
  de próstata, 699, 700*f*-701*f*
  de la trompa de Falopio, 726-727
  de vagina, 716
  de vejiga, 702
  vesícula biliar, 675*c*, 676*f*
Adenoma(s)
  de apéndice, 635
  aspecto histológico, 628, 629*f*
  clasificación, 628
  colónico, 627-628, 629*f*, 634*c*
  colorrectal, 627-629
  corticosuprarrenal, 788*f*, 789, 795
  corticótropo, 753-754
  hepatocelular, 669, 669*f*, 672
  hipofisario, 750
    alteraciones, 751-752, 756*t*
    clasificación, 750-751, 751*t*
    familiar, 752
    funcionante o no funcionante, 751
    manifestaciones clínicas, 754*c*
    monomorfismo, 752-753, 753*f*
    morfología, 752*c*-753*c*, 752*f*
    no funcionante, 751, 754
  lactótropo, 753-754
  morfología, 628*c*-629*c*, 629*f*
  paratiroideo, 770, 770*f*, 773*f*
  pleomorfos, 191, 589
    definición, 589
    incidencia, 589
    morfología, 589*c*, 589*f*
  productor de aldosterona, 790
  somatótropo, 753
  tiroideo, 763-764
  tirótropo o productor de hormona estimulante de la tiroides, 754
Adenomiosis, 721, 723
Adenosina
  desaminasa (ADA), mutaciones, 169
  difosfato (ADP), en las lesiones celulares, 42-43
  trifosfato (ATP), fuente, 7
Adipocitos, 336
Adiponectina
  y cáncer, 337
  efectos metabólicos, 336
ADN (ácido desoxirribonucleico)
  metilación, 3*f*, 4, 203
  con microscopio óptico, 2*f*
  mitocondrial
    herencia, 271
      materna, 13-14
  no codificante, 1-3
  y radiación ionizante, 321, 321*f*
  secuenciación, 243
ADP. *Véase* Adenosina difosfato
Adventicia, de los vasos sanguíneos, 361-362, 362*f*
Aerosoles
  ácidos, efectos sobre la salud, 303*t*
  biológicos, efectos para la salud, 303
Afasia progresiva primaria (APP), 877
Aflatoxina, 338, 670
Aflatoxina B_1, 229*t*, 230
Afroamericanos
  hipertensión, 366-367
  tumor esofágico, 596
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), 168-173, 173*c*
  organismos causantes, 170
  tratamiento, 170
Agenesia
  renal, 578
  uso del término, 275
Agente delta (δ). *Véase* Virus de la hepatitis D
Agentes
  alquilantes, 228-229, 229*t*
  carcinógenos, 228-235, 229*t*, 230*c*
    carcinogenia por radiación, 231, 231*c*
    oncogenia viral y microbiana, 231-235
    químicos, 228-230, 229*t*, 230*c*
  físicos, lesiones celulares causadas, 32
  infecciosos. *Véase también* Microbios
    categorías, 341-346, 342*t*
      bacteria, 342-344, 343*t*
      ectoparásitos, 346
      helmintos, 345
      hongos, 345, 345*f*
      priones, 341
      protozoos, 345
      virus, 341-342, 342*f*
    causados por daño celular, 32
    identificación
      cultivo, 346-347
      diagnóstico molecular, 347
      histología, 346
      proteómica, 347
      serología, 346-347
      técnicas, 347*t*
    nuevos emergentes, 347
    y riesgo de cáncer, 198
  tóxicos, daño por no terapéuticos, 315-317, 315*t*
Agotamiento por calor, 319
Agranulocitosis, 459-460
  en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
Agregación plaquetaria, integrinas, 23-24
Agujero oval
  en las malformaciones cardíacas congénitas, 405
  permeable, 405
AIRE, gen, 145, 772, 795
Ajo y dieta, 338
Albúmina, en la presión osmótica del plasma, 99, 99*f*
Alcohol
  y cáncer de la cavidad oral, 586-587
  consumo crónico, 654*f*
  deshidrogenasa, en el metabolismo del alcohol, 310
  efectos, 310-312, 312*c*
  malformaciones, 275-276
Alcohólicos crónicos, 310
Alcoholismo
  agudo, 312*c*
  crónico, 311-312, 312*c*, 324
  prevalencia, 310
Aldosterona
  metabolismo, 367
  en la regulación de la presión arterial, 365
  suprarrenal, en la regulación de la presión arterial, 365
Alergias
  alimentarias, 137, 138*t*
  desarrollo, 136-139, 139*c*
Alexander, enfermedad, 861
Aloinjertos
  definición, 162
  reconocimiento y rechazo, 162
Alorreconocimiento, vía
  directa, 159-160, 162-163, 164*f*
  indirecta, 162-163, 164*f*
Alport, síndrome, 556*t*, 562
Alteración(es)
  en badajo de campana, 693
  del campo visual, 750
  celulares, 1
  cromosómicas, 262
  genéticas adquiridas, 292
  genómicas, secuenciación sistemática, 240
  de la membrana hialina, 277-278, 279*f*. *Véase también* Síndrome de dificultad respiratoria
  en el número de copias, hibridación genómica basada en matrices, 293, 294*f*
  in situ fluorescente, 292-293, 293*f*
  pancreáticas, en la FQ, 252, 252*f*, 254
  placentarias, en el retraso del crecimiento fetal, 277-278. *Véase también* Embarazo, enfermedades
  de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y trastorno ligado al cromosoma X (IPEX), 145

Las páginas seguidas por *c*, *t*, o *f* hacen referencia a cuadros, tablas o figuras, respectivamente.

© 2018. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

Alveolitis
  alérgica, 514
  fibrosante criptógena, 507-508
Alvéolos, 495
  estructura microscópica, 496*f*
  en el SDRA, 497*f*
Alzheimer, enfermedad (EA), 46-47, 874-875
  cambios neuropatológicos, 875
  manifestaciones clínicas, 875
  morfología, 875*c*, 877*c*
  patogenia, 875
  proteínas mal plegadas, 46*t*
  respuesta inflamatoria en el desarrollo, 875
  trastorno cognitivo en el desarrollo, 875
Ambiente
  en el cáncer de próstata, 700
  y enfermedad infecciosa, 348
  personal, 299
  uso del término, 299
Amebiasis, 869
Ameloblastomas, 590
American Academy of Pediatrics, 280-281
American College of Rheumatology, 149-150
American Diabetes Association (ADA), 772
Amígdalas faríngeas, 128
Amiloide
  endocrino, 183-185
  envejecimiento, 183-184
  estructura, 183, 184*f*
  formación, 183
  formas frecuentes, 183
  histología, 185-186
  uso del término, 182
Amiloidosis, 121, 134
  afectación renal, 187
  asociado a hemodiálisis, 183-187
  características, 187*c*
    clínicas, 184-185
  cardíaco, 185, 187, 433
  clasificación, 181, 184*t*
  definición, 182
  diagnóstico, 187
  digestivo, 187
  epidemiología, 183
  esplénica, 186
  hepática, 186
  heredofamiliar, 183
  localizada, 183-187, 187*c*
  morfología, 185*c*-186*c*
  patogenia, 183, 186*f*
    del depósito de amiloide, 181, 184*f*
  primaria, 181-182
    o asociada a inmunocitos, 474
  pronóstico, 187
  reactiva sistémica, 182-187
  renal, 186
  secundaria, 86-87
  sistémica, 187*c*
    senil, 185
  vascular, 187
Aminas
  aromáticas, 229-230, 229*t*
  vasoactivas, en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, 136-137, 136*f*
Amniocentesis, en la hidropesía fetal, 284
Amplificación(es)
  génicas, 202-203
  mediada por transcripción, 347
Amplitud de la distribución eritrocítica (RDW), 442, 443*t*
Ampollas, definición, 890*t*
Anafilaxia, 137, 138*t*
Anafilotoxinas, 76
Análisis
  genéticos
    indicaciones, 292
    posnatales, 292
    prenatales, 292
  genómicos, 239-241, 240*f*
  mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 294-295, 295*f*-296*f*, 347
    específico de alelo, 294-295, 295*f*
    transcripción inversa, 294-295
Anaplasia
  definición, 192
  rasgos, 192-193, 193*f*
  del tumor de Wilms, 290
Anasarca, 98
Ancylostoma duodenale, 620
Andrógenos, en el cáncer de próstata, 699-700
Anemia, 441
  aplásica, 458-459
    causada por radiación, 322-323
    curso clínico, 458
    patogenia, 458
  arregenerativa, 442
  causas, 443
  clasificación, 442, 442*t*
  consecuencias clínicas, 442-443
  deficiencia
    de hierro, 453-455, 458
      características clínicas, 455, 455*f*
      en la enfermedad de Crohn, 624
      evaluación, 455
      frotis de sangre periférica, 455*f*
      patogenia, 455
      prevalencia, 454-455
      y regulación de la absorción de hierro, 454*f*, 455
    de vitamina B_{12}, 457-458
  por disminución de la eritropoyesis, 453-458, 458*c*-459*c*
  por exposición al plomo, 305
  fetal, 283
  hemolítica, 443-453, 453*c*
    autoinmunitaria, 139, 139*t*, 140*f*
    características, 443
    clasificación, 442*t*, 443-444
    deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 450
    drepanocitosis, 445-447
    esferocitosis hereditaria, 444-445
    frotis de sangre periférica, 452*f*
    hemoglobinuria paroxística nocturna, 450-451
    inmunitaria, 451, 453
      anticuerpos
        fríos, 451, 451*t*
        templados, 451, 451*t*
      causa, 451
      clasificación, 451, 451*t*
      diagnóstico, 451
    microangiopática, 452, 452*f*
    paludismo, 452-453, 452*f*
    talasemia, 447-450
    por traumatismos mecánicos sobre los eritrocitos, 451-452, 452*f*
  de la inflamación crónica, 86-87, 455-456, 458
    características clínicas, 456
    patogenia, 456
  manifestaciones clínicas, 443
  megaloblástica, 456-458
    anemia por deficiencia de folatos, 456-457
    causas, 456
    frotis de sangre periférica, 456*f*
    morfología, 456*c*, 456*f*
    patogenia, 456
  mieloptisis, 458-459
  morfología, 443
  patología, 443*c*
  perniciosa, 139*t*, 457
  por radiación, 322-323
  por sangrado, 443
Anencefalia, 860-861
Anergia, en la tolerancia inmunitaria, 145-146, 146*f*
Aneuploidía, 203, 262-263
Aneurisma(s)
  de aorta
    abdominal (AAA), 379-380
      consecuencias clínicas, 380
      inflamatorio, 380
      micótico, 380
      riesgo de rotura, 380
    torácica, 380
  causas, 382*c*
  clasificación, 378, 378*f*
  definición, 378, 382*c*
  falsos, 378, 378*f*
  en fresa, 364
  fusiforme, 378, 378*f*
  intracraneal, 855
  micótico, 379, 389-390
  patogenia, 378-379
  saculares, 378, 378*f*, 855-856
    localizaciones frecuentes, 855, 856*f*
    morfología, 856*c*, 856*f*
    riesgo, 855
  ventricular, tras un IM, 418, 418*f*
  verdadero, 378, 378*f*
Angeítis alérgica, 389
Angelman, síndrome, 273
  base molecular, 272-273, 272*f*
  características clínicas, 272
  por disomía uniparental de los cromosomas paternos, 15, 272
  genética, 272*f*
  manifestaciones neurológicas, 272
Angina de pecho, 409, 419
  definición, 411
  variantes, 411
Angiodisplasia, hemorragia digestiva baja, 610
Angioedema hereditario, 172
Angiogenia
  agentes terapéuticos que bloquean, 220
  definición, 90
  papel del VEGF, 20
  pasos, 90, 91*f*
  proceso, 91
  sostenida, 219-220, 220*c*
Angiomas venosos, 856
Angiomatosis bacilar, 394, 394*f*
Angiopatía amiloidea cerebral (AAC), 855
Angiosarcomas, 396
  etiología, 396
  morfología, 396*c*, 396*f*
Anisocitosis, en la talasemia, 449-450
Anitschkow, células, en la fiebre reumática, 425
Anomalías genéticas
  en la enfermedad humana, 244-245
    alteraciones
      de los ARN no codificantes, 244-245
      de los genes que codifican las proteínas, 244-245
    mutaciones en los genes que codifican las proteínas, 244
  lesión celular causada, 32
Anorexia nerviosa, 334*c*
  definición, 326
  hallazgos clínicos, 326
Anovulación, causas, 722
Anquilostomas, 620
Antagonistas del receptor de leucotrienos, como agentes inflamatorios, 73
Anticoagulante lúpico, 151
Anticonceptivos orales (ACO), 314, 317*c*
Anticuerpos, 134*c*, 135
  anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), 384
  antinucleares (ANA), 148-150, 151*t*, 152*f*
    en la esclerosis sistémica, 160
    en el LES, 149-150
    patrones de tinción, 150, 152*f*
  en la inmunidad humoral, 132-133, 133*f*
  frente a las proteínas citrulinadas (ACPA), en la AR, 819
  superación por los microbios, 356
Antígenos
  ambientales, reacciones, 134
  tumorales
    clasificación, 224*f*
Antimieloperoxidasa (MPO-ANCA), 384
Antiproteasas, en inflamación aguda, 68-69
Antiproteinasa 3 (PR3-ANCA), 384
α_1-antitripsina, 658
  deficiencia
    características clínicas, 659
    definición, 658
    morfología, 659, 659*f*
    patogenia, 658-659
    proteínas mal plegadas, 46*t*
Antracosis
  asintomática, 509
  papel en la lesión celular, 52-53
  pulmonar, 509
Aparato
  cardiovascular, 247
    en alcoholismo crónico, 312
    y consumo de cocaína, 315
    en el LES, 156, 157*f*
  genital
    femenino
      cuello uterino, 717-720
      y enfermedades de la gestación, 732-735
      ovarios, 727-731
      trompas de Falopio, 726-727
      útero, 721-726
      vagina, 716-717
      vulva, 713-716
    masculino
      y enfermedades de transmisión sexual, 704-712
      epidídimo, 692-697
      escroto, 692-697
      glándula prostática, 697-701, 697*f*
      pene, 691-692
      testículos, 692-697
  respiratorio. *Véase también* Vías respiratorias altas
    amiloide, 186
    anatomía, 495
    infección microbiana, 349*t*, 350
Apéndice
  lesiones, 634-635
  tumores, 635
Apendicitis aguda, 634-635, 635*c*
  características clínicas, 635
  morfología, 634*c*-635*c*
  patogenia, 634
Aplasia
  medular causada por radiación, 322-323
  uso del término, 275
Apnea del sueño, hipertensión pulmonar, 517
Apolipoproteína E (ApoE), en el desarrollo de la EA, 875
Apoplejía hipofisaria, 750
Apoptosis, 12, 15*f*, 41, 41*c*
  características, 34*t*
  causas, 37-38, 38*t*
  definición, 37, 38*f*
  deleción, 145
  dos vías principales, 41, 41*c*
  genes que regulan, 200
  en las hepatopatías, 638, 639*f*
  inducida por p53, 211
  en las lesiones por energía radiante, 322
  masiva, 218-219, 219*f*
  mecanismos, 38-40, 38*t*, 39*f*
    eliminación de las células apoptósicas, 39-40
    vía
      mitocondrial (intrínseca), 38-39
      del receptor de muerte (extrínseca), 39
  papel de las mitocondrias, 15, 15*f*
  proceso, 34-35
  y señales promotoras del crecimiento, 207-208
  en la tolerancia inmunitaria, 145
APP, gen, 875
Arbovirus, 865, 866*c*
ARN. *Véase también* Ácido ribonucleico
  guía (ARNg) articiciales, 5-6, 6*f*
  de interferencia pequeños (ARNsi), 4-5
  largo no codificante (ARNlnc), 4-5, 5*f*
  nucleolares pequeños (ARNnp), 272
Arnold-Chiari, malformación, 862
Arritmias, 419-420, 420*c*
  causas, 420
  en el IM, 412
  tras el IM, 417
  muerte súbita cardíaca, 420

booksmedicos.org

Arsénico
  exposición, 306
    crónica, 306
  toxicidad, 306
Arteria(s)
  circunfleja izquierda (ACI), oclusión aguda, 412-413
  coronarias
    estenosis crítica, 409
    perfusión colateral, 409
    progresión secuencial, 410, 410*f*
    trombosis, 411
  descendente anterior izquierda (ADAI), oclusión aguda, 412-413
  tipos, 362
Arterioesclerosis
  en diabéticos
    hialina, 781*f*, 783
    renal, 783
  hialina, 367*c*-368*c*, 368*f*
  hiperplásica, 367*c*-368*c*, 368*f*
  tipos, 369
Arteriolas, 362
Arteriolitis necrosante, 367*c*-368*c*, 368*f*
Arterioloesclerosis
  hialina, 367*c*-368*c*, 368*f*, 570, 856-857
  hiperplásica, 570, 571*f*
Arterionefroesclerosis, 572
Arteritis
  de células gigantes, 384-385
    características clínicas, 385
    morfología, 385*c*
    patogenia, 384-385, 385*f*
  temporal, 384-385
Arthus, reacción, 141, 141*t*
Articulaciones, 817-827
  artritis, 817-825
  cartílago hialino, 817
  funciones, 817
  en el LES, 156
  procesos seudotumorales, 826-827
    ganglión, 826
    quiste sinovial, 826
  tumores, 826-827
Artritis, 141*t*, 825*c*-826*c*
  articular, 141
  artrosis, 817-825
  cristalina, 823-825
  espondiloartropatías seronegativas, 822
  idiopática juvenil (AIJ), características, 821-822
  infecciosa, 822
    artritis supurativa, 822
    presentación clásica, 822
  de Lyme, 822-823
  psoriásica, 892
  reacción inflamatoria, 59*t*
  reactiva, 822
  reumatoide (AR), 58, 142-143, 143*t*, 157, 818-821
    alelos HLA, 148*t*
    amiloidosis, 184-185
    autoanticuerpos, 151*t*
    cronicidad, 819
    curso clínico, 821, 822*f*
    definición, 818
    inflamación, 820, 820*f*
    morfología, 820*c*, 821*f*
    patogenia, 818-820, 820*f*
    respuesta autoinmunitaria, 819
    sinovial, 819
    tratamiento, 821
Artrosis, 817-818
  características, 817
  curso clínico, 818, 819*f*
  morfología, 818*c*, 819*f*
  y obesidad, 337
  patogenia, 817-818, 818*f*
  presentación clínica, 817
  primaria frente a secundaria, 817
Asbestos
  y carcinoma de pulmón, 539
  neumopatías, 509*t*
Asbestosis, 511-512
  características clínicas, 511-512
  morfología, 511*c*, 511*f*
  patogenia, 511
  placas pleurales, 511, 512*f*
Ascaris lumbricoides, 619
Aschoff, cuerpos
  aspecto microscópico, 426*f*
  en la fiebre reumática, 425
Ascitis, 98
  quilosa, 391
«Asesino silencioso», 58
Askin, tumor, 812-813
Asma, 503-505, 505*c*
  atópica, 503, 505
  bronquial, 137, 138*t*
  cambios morfológicos, 504*f*-505*f*, 505*c*
  características, 503
    clínicas, 505
  y EPOC, 499*f*
  inducida por fármacos, 503
  muestra de biopsia bronquial, 505, 505*f*
  no atópico, 503, 505
  papel de la genética, 503
  patogenia, 503
  profesional, 503
  reacción inflamatoria, 59*t*
Aspergillus, 229*t*, 230, 670
Aspergiloma («bola de hongos»), 537
Aspergilosis
  broncopulmonar alérgica, 537
  invasiva, 536*f*, 537
Astrocitoma(s)
  bien diferenciado, 882
  difusos, 881
  morfología, 882*f*
  pilocíticos, 883, 883*c*
  subependimario de células gigantes, 886
Astrocitos, 850, 850*f*
Ataxia
  espinocerebelosa (AEC), 879-880
    características, 881
    formas, 880
  telangiectasia, 171, 227, 227*c*-228*c*
    definición, 495-496
    formas, 495-496
Ateroesclerosis, 58, 110*f*, 111, 369-378, 370*f*
  aneurismas de aorta, 379
  consecuencias clínicas, 376-378, 377*f*
    cambios agudos en la placa, 377-378, 377*f*
    estenosis ateroesclerótica, 376-377, 377*f*
  coronaria, desarrollo, 409
  daño endotelial, 372-373, 373*f*
  degeneración de la media, 379, 379*f*, 381
  en diabéticos, 779, 783
  epidemiología, 370-376, 370*f*, 371*t*
  estrías grasas, 374, 375*f*
  factores de riesgo, 371-376
    constitucionales, 370-371, 371*t*
    modificables, 371
  en hipercolesterolemia familiar, 250*c*
  lípidos, 373-374, 373*f*
  patogenia, 372, 373*f*
  proliferación de CML, 374-376
  reacción inflamatoria, 59*t*, 374
  renal, en diabéticos, 783
  síntesis de matriz, 374-376
  y tabaquismo, 309
  trastornos hemodinámicos, 373
Aterogenia, 378
  contribución de la dieta, 337-338
  dislipidemia, 374
  hipercolesterolemia, 373-374
  e hipertensión, 367-368
Ateromas, 369, 374-376
  asintomáticos, 410
  calcificación, 375*f*
ATP. *Véase* Adenosina trifosfato
ATP7B, gen, 658
Atrapamiento, en la fagocitosis, 67, 67*f*
Atresia
  biliar
    características clínicas, 663
    definición, 663
    morfología, 663*c*
    patogenia, 663
  uso del término, 275
Atrofia
  de fibras musculares, 840-841, 841*f*
Atrofia, 51*c*
  causas, 50
  definición, 50
  encéfalo, 50*f*
  en las malformaciones cardíacas congénitas, 404
ATRX (gen del síndrome de la α-talasemia/retraso mental)
  en el desarrollo de la EA, 875, 876*f*
  en las mutaciones de IDH, 882
Auer, bastones, 480, 480*f*
Aumento de peso, en el síndrome de Cushing, 789
Auspitz, signo, 892
Autismo, 860
Autoanticuerpos
  en las enfermedades autoinmunitarias, 151*t*
  en el LES, 153
Autoesplenectomía, en la drepanocitosis, 446
Autofagia, 13, 14*f*, 40, 41*f*
  definición, 216, 217*c*
  en las enfermedades por depósito lisosómico, 255-256
  extensa, 40
Autoinmunidad, 134, 145, 149*c*-150*c*
  alelos HLA, 127
  en la esclerosis sistémica, 159
  mecanismos, 145-147
    agresiones ambientales, 148
    daño tisular, 149
    factores genéricos, 146-147, 148*t*
    papel de las infecciones, 146-147
  patogenia, 145, 147*f*
  sesgo por sexo, 148-149
Autotolerancia
  definición, 145
  fallo en el LES, 152
Axones distróficos, 849
Azoemia, 549
  en la insuficiencia cardíaca, 402
  posrenal, 549
  prerrenal, 549
Azoospermia, en la fibrosis quística, 252-253

B
BACE (enzima conversora de β-amiloide), en el desarrollo de la EA, 875, 876*f*
Bacterias
  y biopelículas, 354
  características, 342*t*
  CRISPR, 6*f*
  detección de la densidad crítica, 354
  grampositivas, 342-344, 343*f*-344*f*, 344*t*
  morfología, 344*f*
Bacteriófagos y lesiones bacterianas, 353-354
Baile de San Vito, 426
Balanitis del pene, 691
Balanopostitis, del pene, 691
Balsas lipídicas, 8
Bandas de colágeno, en el linfoma de Hodgkin, 475*f*, 477
Bannayan-Ruvalcaba-Riley, síndrome, 627*t*
Barbitúricos, uso prolongado, 33-34
Barrera hematoencefálica, papel de las CE, 363
Barrett, esófago, 595-596, 595*f*
  y cáncer gástrico, 604
  características clínicas, 595-596
  incidencia, 595
  metaplasia de intestino, 595, 595*f*
  morfología, 595*c*, 595*f*
  tratamiento, 595-596
Bazo
  amiloidosis, 186
  en la esferocitosis hereditaria, 444
  en el LES, 156
  en la mononucleosis infecciosa, 461
  en la PTI, 488
  en las respuestas inmunitarias, 128-129
  en la sarcoidosis, 513
  trastornos, 493
Bcl-2, proteínas, 38-39, 39*f*
Bcl-XL, proteínas, 38-39, 39*f*
BCL6, gen, 470
BCR, gen, 202
«Bebé en pastel de arándanos», 288-289
Becker, distrofia muscular (DMB), 842-843
  características clínicas, 843
  morfología, 842*c*
  patogenia, 843
Beckwith-Wiedemann, síndrome (SBW), 289
Bence Jones, proteínas, 183, 473
Benzo(a)pireno, 229, 229*t*
Betel, *quid*, y cáncer de la cavidad oral, 586-587
Bhopal, India, fuga de gas isocianato de metilo, 299
Bifenilos policlorados (PCB), exposición, 307
Bilirrubina, producción, 659-660, 660*f*
Bilis
  formación, 660
  hepática, funciones, 659
Biogenia de los orgánulos, 7-8
Bioterrorismo, agentes, 348, 348*t*
Biotina
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Bisfenol A (BPA), 307
  y carcinógenos del humo del tabaco, 309*t*
  infección por *Squistosoma haematobium* y, 358, 358*f*
Blastocistos y papel de las células madre, 27*f*
Blastomyces dermatitidis, 532
  epidemiología, 532-533
  morfología, 532, 533*f*
Bloom, síndrome, 227, 227*c*-228*c*
Bocio, 762-763
  características clínicas, 763
  coloide, 762*c*, 762*f*
  difuso, 762*c*, 762*f*
    y multinodular, 762
  endémico, 762
  esporádico, 762
  morfología, 762*c*, 762*f*
  multinodular, 762
  patogenia, 762
Borrelia burgdorferi en la artritis de Lyme, 822-823
Bradicardia, 419-420. *Véase también* Arritmias
Bradicinina, 77
BRAF, gen, 765, 765*f*
Brenner, tumor, 729-730
Breslow, espesor, 906
Bronconeumonía, 522, 522*f*
Bronquiectasias, 505-506
  características clínicas, 506
  definición, 505-506
  hallazgos histológicos, 506
  morfología, 506*c*, 506*f*
  en pacientes con fibrosis quística, 506, 506*f*
  patogenia, 506
  trastornos que predisponen, 505-506
Bronquiolitis
  crónica, 502
  obliterante, 502
Bronquíolos, 495
Bronquitis
  crónica, 502*c*
    características clínicas, 502
    definición, 498
    diagnóstico, 502
    y EPOC, 499*f*
    luz del bronquio, 502*c*, 502*f*
    morfología, 502*c*, 502*f*
    patogenia, 502
  y tabaco, 309
Brunn, nidos, de la vejiga urinaria masculina, 702

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bruton, enfermedad, 168-173. *Véase también* Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
Budd-Chiari, síndrome, 483, 667, 667*c*, 667*f*
Buerger, enfermedad. *Véase* Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)
Bulimia
  definición, 326
  manifestaciones clínicas, 326
Bulla(s)
  definición, 890*t*
  en las lesiones celulares, 33*f*, 43
Burkitt, linfoma, 201-202, 233, 233*f*, 234*c*, 466*t*, 471, 478-484
  características clínicas, 472-473
  inmunofenotipo, 472
  morfología, 471*c*, 471*f*
  patogenia, 471-472
  posible evolución del inducido por el VEB, 233*f*
  translocaciones cromosómicas y oncogenes, 201-202, 202*f*

C
Cacahuetes, exposición del lactante, 137
Cadera, artrosis grave, 819*f*
Cadherinas, 213
Calambre por calor, 319
Calcificación
  anormal, 54*c*
  patológica, 54*c*
    distrófica, 53, 53*c*-54*c*
    en la lesión celular, 53
    metastásica, 53, 53*c*-54*c*
    morfología, 53*c*-54*c*
Calcifilaxia, 771
Cálculos
  de ácido úrico, 576-577
  biliares, 672-674
    características clínicas, 673-674
    factores de riesgo, 672-673, 673*t*
    morfología, 673*c*, 673*f*
    patogenia, 672
    prevalencia, 672-673
  de colesterol, en la vesícula biliar, 673, 673*f*
  de magnesio fosfato amónico, 576
  y obesidad, 337
  pigmentarios, 673, 673*f*
  renales
    curso clínico, 577
    morfología, 577*c*
    patogenia, 576-577
    varios tipos, 576*t*
Calentamiento global, 299
  y enfermedades infecciosas, 348
  evidencias, 299-300, 300*f*
Calenturas, 584, 584*f*
Caliectasia, 566-567
Callo en la fractura ósea, 805-806
Calmette-Guérin, bacilo (BCG)
  en el cáncer de vejiga, 704
  en la prostatitis, 697-698
Cambio(s)
  de célula
    grande, en la hepatopatía crónica, 670
    pequeña, en la hepatopatía crónica, 670
  citoplásmicos, en la lesión por energía radiante, 322
  de clase, 465
    isotipo, de cadenas pesadas, en la inmunidad humoral, 132
  climático
    aumento de temperatura, 300, 300*f*
    concentraciones de CO_2, 300, 300*f*
    efectos para la salud, 299-301
    reconocimiento de los efectos catastróficos, 300-301
    y salud humana, 300
  graso (esteatosis), lesiones celulares causadas, 51, 52*f*
  neuropatológicos, en los pacientes con trisomía 21, 266
Campaña «Back to Sleep», 280-281
Campylobacter
  especies, 615*t*
  infección
    características clínicas, 616-617
    morfología, 616*c*, 616*f*
    patogenia, 616
Campylobacter jejuni, 616
Canal de sodio epitelial (ENaC), en la regulación de la presión arterial, 365
Canalopatías, 844
Cáncer(es), 16. *Véanse también cánceres específicos*
  alteraciones genéticas, 190
  características, 190, 204-228, 205*f*
    alteración del metabolismo celular
      autofagia, 216, 217*c*
      y efecto Warburg, 214-217, 215*f*, 217*c*
      oncometabolismo, 216, 216*f*, 217*c*
    angiogenia mantenida, 219-220, 220*c*
    antagonismo terapéutico selectivo, 229*f*
    antígenos tumorales, 224*f*
    autosuficiencia de las señales de crecimiento, 205-208, 206*f*, 208*c*
      ABL, 207, 208*c*
      ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas, 207-208, 208*c*
      factores
        de crecimiento, 205-206
        de transcripción nucleares, 207, 208*c*
      proteínas transductoras de señales distales, 206
      RAS, 206-207, 206*f*, 208*c*
      receptores de los factores de crecimiento, 206
    características y que posibilitan, 204
    evasión de la muerte celular, 217*f*
    inestabilidad genómica como posibilitador de la malignidad, 226, 227*c*-228*c*
      cánceres causados por mutaciones inducidas por una inestabilidad genómica regulada, 227, 227*c*-228*c*
      enfermedades con defectos en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga, 227, 227*c*-228*c*
      síndrome de cáncer de colon hereditario no poliposo, 226-227, 227*c*-228*c*
      xerodermia pigmentaria, 227, 227*c*-228*c*
    infiltración y metástasis, 220-223
      diseminación vascular y acogimiento de las células tumorales, 222
      invasión de la MEC, 220-222, 221*f*
      metástasis, 222-223, 223*c*
    inflamación promotora de tumores como posibilitador de la malignidad, 228
    insensibilidad a las señales inhibidoras del crecimiento, 208-213
      gen del retinoblastoma, 208-210, 209*f*-210*f*, 211*c*
      inhibición por contacto, 213, 213*c*-214*c*
      TP53, 211-212, 212*c*, 212*f*
      vía del factor de crecimiento transformador β, 213, 213*c*-214*c*
    potencial ilimitado para la replicación (inmortalidad), 218-219, 219*c*, 219*f*
    vigilancia y escape inmunitarios, 225*f*
  de células claras, 580
    morfología, 579-580
    riñón, 579
  de colon
    causas, 338
    del lado derecho, 632
    mutaciones de APC, 213
    vía del TGF-β, 213
  colorrectales
  de cuello uterino, disminución, 198
  diagnóstico de laboratorio, 237-241
    marcadores tumorales, 238
    métodos morfológicos, 237-238, 238*f*
    molecular, 238-239, 239*f*
    perfiles moleculares, 239-241, 240*f*
  y dieta, 338
  y edad, 199
  epidemiología, 189, 196-200, 200*c*
    y edad, 199
    factores ambientales, 198, 198*t*
    incidencia, 196-198, 197*f*
    e interacciones entre factores genéticos y ambientales, 199-200
    y trastornos adquiridos predisponentes, 199, 199*t*
  estados inflamatorios crónicos, 199, 199*t*
  gástrico, disminución, 198
  gradación, 237, 237*c*
  hepático y VHC, 234
  de laringe, interacción carcinogénica, 309*f*
  lesiones genéticas, 201-204, 204*c*
    amplificaciones genéticas, 202-203
    aneuploidía, 203
    deleciones, 202, 204*c*
    micro-ARN y cáncer, 203
    modificaciones epigenéticas, 203-204, 204*c*
    mutaciones conductoras y pasajeras, 201-203
    puntuales, 201
    reordenamientos génicos, 201-202, 204*c*
  de mama
    antecedentes familiares, 741
    papel de los genes reparadores del ADN, 227, 227*c*-228*c*
    riesgo, 199-200
    en el síndrome de Klinefelter, 267
  en niños, 199
  y obesidad, 334, 337
  de ovario, factores de riesgo, 728
  pancreáticos, vía del TGF-β, 213
  de la piel del escroto, 228-230
  predisposición hereditaria, 201*t*
  profesional, 198*t*
  de pulmón
    riesgo de desarrollar, 309, 309*f*
    y tabaco, 308
  y respuesta del huésped a los microbios, 355
  secundario, 323
The Cancer Genome Atlas (TCGA), 240
Candida albicans, 535
Candidatos al trasplante, 458
Candidiasis, 535-536
  y antibióticos de amplio espectro, 585
  características clínicas, 535-536
  cutánea, 535
  invasiva, 535-536
  morfología, 535*c*, 536*f*
  mucocutánea crónica, 535
  de la mucosa de la cavidad oral, 535
  oral, 585
Capa media de los vasos sanguíneos, 361-362, 362*f*
Capacidad vital forzada (FVC), en los trastornos obstructivos difusos, 498
Capilares. *Véase también* Vasos sanguíneos
  estructura y función, 362
  movimiento de líquido, 98, 99*f*
Cápside, 341-342
Caquexia, 326
  cáncer, 235, 237*c*
  definición, 238
  en la talasemia, 450
«Cara de luna llena», en el síndrome de Cushing, 788*f*, 789
Carbunco, acción de las exotoxinas, 354, 355*f*
Carcinogenia, 204, 205*f*
  mutaciones, 604
  radiación, 231, 231*c*
    ionizante, 321, 321*f*
Carcinógenos. *Véanse también* Contaminantes; Toxinas
  exógenos, 338
  químicos, 228-230, 229*t*, 230*c*
    agentes de acción directa, 228-229, 229*t*
    indirecta, 229-230, 229*t*
    mecanismos de acción, 230, 230*f*
  síntesis endógena, 338
Carcinoide de apéndice, 635
Carcinoma(s), 764-768
  basocelular de la piel
    características clínicas, 902
    morfología, 902*c*, 902*f*
    patogenia, 902
  de células
    pequeñas pulmonar (CCPP), 538-540, 542*f*
      características clínicas, 543
      comparado con el CNCPP, 542*t*
    renales, 578-580, 580*c*
      carcinomas de células claras, 579
      cromófobos, 579-580
      curso clínico, 580
      morfología, 579*c*-580*c*, 580*f*
      papilares, 579-580
      secciones representativas, 580*f*
  colorrectales
    lesiones precursoras, 199
    metastásicos, 634*f*
  corticosuprarrenal, 793*f*-794*f*, 795
  de cuello uterino, 720
  denominación, 190
  ductal
    in situ (CDIS), 742-743, 743*f*
    infiltrante, 195*f*
  embrionario, 694-695, 694*t*, 695*f*
  endometrial, 723-724, 724*c*
    características clínicas, 724
    categorías, 723-724
    lesiones precursoras, 199
    morfología, 724*c*, 725*f*
    patogenia, 724
    secuenciación de exomas, 724
  endometrioide, 723-724, 725*f*
  epidermoide
    cambios secuenciales que conducen, 539
    de la cavidad oral, 586-587, 587*f*
      incidencia, 587
      morfología, 587*c*, 587*f*
      patogenia, 586-587
    de cuello uterino, 720
    cutáneo, 193*f*, 900
      características clínicas del infiltrante, 901, 901*f*
      morfología, 901*c*, 901*f*
      patogenia, 900-901
    denominación, 190-191
    esofágica, 596
      características clínicas, 597
      morfología, 597*c*, 597*f*
      patogenia, 596-597
    in situ de pene, 691, 692*f*
    lesiones precursoras, 199, 539, 541*f*
    peniano, 691-692, 692*f*
    de pulmón, 539, 541*f*
    queratina producida, 193, 193*f*
    de vagina, 716
    de vulva, 715, 716*c*
  gástrico, mortalidad, 198
  hepatocelular (CHC), 669-672
    agentes etiológicos, 672
    aspecto macroscópico, 670, 671*f*
    bien diferenciado, 670
    detección, 671
    estudios analíticos, 671
    historia natural, 671
    e incidencia, 669
    manifestaciones clínicas, 670-671
    morfología, 670*c*
    patogenia, 669
    precursores, 670
  in situ (CIS), 194*f*
    definición, 193
    en la vejiga urinaria masculina, 703, 704*f*
  indiferenciado, 190
  intraepitelial
    endometrial seroso (CIES), 724
    seroso tubárico (CIST), 726-727
  de laringe, 546-547, 547*f*
    patogenia, 547*f*
  lobulillar *in situ* (CLIS), 742-743, 743*f*
  mucoepidermoide
    curso clínico y pronóstico, 589
    de glándulas salivales, 589
    morfología, 589*c*
  nasofaríngeo, 546
    e infección por el VEB, 234, 234*c*
    variantes histológicas, 546

booksmedicos.org

no de células pequeñas pulmonar (CNCPP), 538, 542-543
papilar de la glándula tiroides, variante folicular encapsulada, 766
de paratiroides, 770
pene, 691
de pulmón, 543*c*
adenocarcinomas, 540*f*
características clínicas, 540-543
de células
grandes, 539
pequeñas, 539-540, 542*f*
epidermoides, 539, 541*f*
causas, 309
CNCPP frente a CCPP, 538, 542*t*
etiología y patogenia, 538-539
incidencia, 537-538
lesiones precursoras, 199
morfología, 539*c*-540*c*, 540*f*-542*f*
tipos histológicos, 538
tratamiento dirigido, 538
de tiroides, 762
urotelial, 702
aberraciones genéticas adquiridas, 702-703
génesis, 702
verrugoso, 691-692
de vesícula biliar, 675
Cardiopatía(s), 408-419. *Véase también* Malformaciones congénitas cardíacas
arritmias, 419-420
carcinoide
características, 438
morfología, 439*c*, 439*f*
patogenia, 439
congénitas, 403-408, 408*c*
características clínicas, 404
cianótica, 406
defectos génicos, 404
lesiones obstructivas, 407-408, 407*f*-408*f*
en los pacientes con trisomía 21, 266
patogenia, 403-404
prevalencia, 403
supervivientes, 403
coronaria, y dieta basada en pescado, 337-338
enfermedad pericárdica, 436-437
en la hipercolesterolemia familiar, 250*c*
hipertensión pulmonar, 517
hipertensiva (CI), 420-422, 422*c*
cardiopatía asociada a la hipertensión pulmonar, 422
diagnóstico, 421
sistémica (izquierda), 421-422
características clínicas, 422
morfología, 421*c*, 421*f*
isquémica (CPI), 366-367, 419*c*
angina de pecho, 411
cambios agudos en la placa, 410, 410*f*
crónica, 409, 419
morfología, 419*c*
en la enfermedad arterial coronaria, 420, 421*f*
epidemiología, 409
IM, 411-419
e insuficiencia cardíaca izquierda, 401
manifestaciones, 409
patogenia, 409
miocardiopatías, 429-435
repercusión económica, 399
reumática (CPR)
crónica, 425, 426*f*
endocarditis infecciosa, 427-428
fase aguda de la fiebre reumática, 427, 428*f*
y trasplante cardíaco, 439
valvular (CV), 422-429, 429*c*
características clínicas, 424-425
degenerativa, 423-425
endocarditis
de Libman-Sacks, 428*f*, 429
trombótica no bacteriana, 428, 428*f*-429*f*
estenosis aórtica calcificante, 423-424, 424*c*
etiología de la adquirida, 423, 423*t*
insuficiencia, 422-423
morfología, 424*c*, 424*f*
patogenia, 424
resultado, 423
reumática, 425-427
válvula mitral mixomatosa, 424-425, 424*f*
vegetaciones no infectadas, 428-429
vías fisiopatológicas, 399
Carditis reumática crónica, 426-427
Caries dental, 584
Cariotipo
definición, 262, 263*f*
de hombres normales, 263*f*
β-caroteno, 338
y vitamina A, 327
Carotenoides, 327
Cartílago
hialino, 817
malformaciones congénitas, 799-801, 801*c*
Cas (o genes asociados a CRISPR), 5-6
Cascada
de la coagulación, en la hemostasia, 103-105, 104*f*
metastásica, 220-222, 221*f*
Caspasas, 353
Catalasa, en el metabolismo del alcohol, 310
Catástrofe mitótica, 218-219, 219*f*
Catenina, en las interacciones intercelulares, 12
β-catenina, mutaciones en la CHC, 670
Cavéolas, en la endocitosis, 9, 10*f*
Cavidad oral
cánceres, 309*t*
enfermedades y trastornos, 583-590
dientes y estructuras de soporte, 584, 584*c*
glándulas salivales, 587-589, 588*f*, 589*c*-590*c*
lesiones orales inflamatorias, 584-585, 585*c*
quistes y tumores odontógenos, 590, 590*c*
lesiones, 585-587, 587*c*
carcinoma epidermoide, 586-587, 587*c*, 587*f*
eritroplasia, 585-586, 586*c*, 586*f*
lesiones fibrosas proliferativas, 585, 585*f*
leucoplasia, 585-586, 586*c*, 586*f*
CCR5, gen, en infección por el VIH, 175
CD21, célula, 127-128
CD40L, mutaciones, 170-171
CDH1, gen, mutaciones, 604
CDKI. *Véase* Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas
Ceguera nocturna, 328
Célula(s)
acinares, pancreáticas, 679
actividad del factor de crecimiento, 19
apoptósicas
aspecto morfológico, 40, 40*c*, 40*f*
fagocitosis, 39-40
cancerosas, autosuficiencia, 205-206
dendríticas (CD), 128, 130, 131*f*, 134*c*
foliculares, 128
en la infección por el VIH, 176-177
plasmocitoides, 128
y disfunción mitocondrial, 13-16
drepanocíticas, de forma irreversible, 445
efectoras, 135
eliminación de deshechos, 13, 14*f*
endoteliales (CE)
estados basal y activado, 363-364, 363*f*
de la pared capilar glomerular, 550, 552*f*
propiedades y función, 363*t*
en los vasos sanguíneos, 361, 362*f*
ependimarias, 850
epiteliales, y vitamina A, 328-329
epitelioides, 85*c*
escamosas (queratinocitos), 889
espumosas, en la ateroesclerosis, 374-376
estrellada hepática (CEH), 637
foveolares, 598-599
funciones, 6
gigantes, 85*c*
inflamatorias, efectos potenciadores del cáncer, 228
interacción con la matriz extracelular, 21-24, 21*f*
lagunares, en el linfoma de Hodgkin, 475*f*, 477
linfoides innatas (CLI), 128
madre
adultas, 25-27, 27*f*-28*f*
bronquioloalveolares (CMBA), en los adenocarcinomas pulmonares, 539
cardíacas, 419
embrionarias, 26-27, 27*f*-28*f*
en medicina regenerativa, 28
equilibrio homeostático, 26, 27*f*
hematopoyéticas, 27
cultivo, 166
localización, 28*f*
en medicina regenerativa, 28
mesenquimatosas, 28
pluripotenciales inducidas, 28, 28*f*
propiedades, 26
para la regeneración, 88
tisulares, 26-27, 27*f*-28*f*
variedades, 26-27, 27*f*-28*f*
mantenimiento en la población, 24-28
células madre, 25-28, 27*f*-28*f*
ciclo celular, 24-25, 25*f*
mecanismos de regulación, 27*f*
proliferación celular, 24
de memoria, de larga vida, 133
mesangiales, de la pared del capilar glomerular, 551, 552*f*
de la microglía, 850, 850*f*
musculares lisas (CML)
actividades migratorias y proliferativas, 364
en el engrosamiento intimal, 368-369, 369*f*
estructura y función, 364
en los vasos, 361, 362*f*
oxífilas, 758, 769
en «palomitas de maíz», 475*f*
parecidas
al citotrofoblasto, 695
al sincitiotrofoblasto, 695, 695*f*
plasmáticas
diferenciación de los linfocitos B, 128
en la inflamación crónica, 84
pluripotenciales inducidas (iPS), 28, 28*f*
presentadoras de antígenos (CPA), 127-129, 134*c*
células dendríticas, 128
macrófagos, 128
progenitoras, regeneración hepática, 89
totipotenciales, en medicina regenerativa, 28
Células M, 350
Células T. *Véase también* Linfocitos T
en la artritis reumatoide, 819, 820*f*
localización, 129-130, 129*f*
en la piel, 889
en la psoriasis, 892
reguladores (Treg)
en la diabetes de tipo 1, 776
supresión por reguladores, 145
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
armas biológicas reconocidas, 348, 348*t*
clasificación del VIH, 179, 179*t*
en la exposición al plomo, 304
notificación de las ETS exigidas, 704-705
Centro organizador de microtúbulos (MTOC o centrosoma), 11
Centrómeros, 2, 2*f*
Cervicitis
clasificación, 717
no gonocócica, 703*f*, 709-710
patógenos, 717
Cestodos, 345
Cetoacidosis, 775-776, 779, 779*f*
CFTR. *Véase* Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CFTR, gen
mutación, 12
mutaciones, en la pancreatitis crónica, 683
Chagas, enfermedad, 434-435, 436*f*
Chancro sifilítico, 706*f*
Chancroide, 711*c*
morfología, 710*c*
prevalencia, 710
Charcot, articulaciones, 868
Charcot-Leyden, cristales, en el asma, 505
Chédiak-Higashi, síndrome, 172, 172*t*
Chernóbil, accidente nuclear, 299, 765
y carcinogenia por radiación, 231
supervivientes, 323
Chiari, malformación de tipo 1, 862
Child-Pugh, clasificación, 641-642
Chlamydia trachomatis, 705*t*, 709
características clínicas, 709
formas, 709
en la uretritis no gonocócica, 709
Christmas, enfermedad, 489
Churg-Strauss, síndrome, 389
características, 389
etiología, 389
Cicatriz
hipertrófica, 93-94
morfología, 92*c*, 92*f*
uso del término, 89
Cicatrización
en la atelectasia, 496
excesiva, 93-94, 95*f*
pasos en la formación de cicatriz, 89-90, 90*f*
reparación tisular, 88-92, 92*c*-93*c*
en respuesta a la infección, 358
Ciclinas, 25, 26*f*, 207-208, 208*c*
Ciclo(s)
de los ácidos tricarboxílicos (TCA), 15
celular, 24-25, 25*f*
activadores e inhibidores que la regulan, 25, 26*f*
biosíntesis y crecimiento, 25
puntos de control, 25, 207-208
referencias, 25*f*
puente-fusión-rotura, 218-219, 219*f*
Ciclooxigenasa 2 (COX-2), en el cáncer de colon, 631
Ciclopamina, teratogenicidad, 276
Ciclopía, 276
Cigoto, y papel de las células madre, 27*f*
Ciliopatía, enfermedad quística renal, 574
Cinasas dependientes de ciclinas (CDK), 25, 26*f*, 207, 208*c*
Cinc
funciones, 333*t*
síndrome por deficiencia, 333*t*
Cininas, como mediadores de la inflamación, 77
Cininógenos, 77
Circulación enterohepática, 660
Cirrosis
biliar primaria (CBP), 664*t*, 665-666
características clínicas, 664
definición, 663
morfología, 664*c*, 664*f*
patogenia, 663-664
cardíaca, 402
Cirugía del trasplante, inmunodepresión del receptor, 165-166
Cisticercosis cerebral, 868
Cistitis
polipoidea, de la vejiga urinaria masculina, 702
de la vejiga urinaria masculina, 702
Citocinas, 129-130
aplicaciones terapéuticas, 130
en la artritis reumatoide, 819, 820*f*
en la diabetes de larga evolución, 783
en la inflamación, 74*t*
aguda, 73-75, 74*t*, 75*f*
en el LES, 152
en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, 136*f*, 137
en las respuestas inmunitarias, 130
Citoesqueleto, 11, 11*f*
Citologías cervicovaginales, en el diagnóstico de cáncer, 238, 238*f*
Citometría de flujo, en la clasificación de leucemias y linfomas, 238
Citopenias, 441
Citoqueratinas, del citoesqueleto, 11
Citosina desaminasa inducida por la activación (AID), 227, 465
Citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+, 142-145
Civatte, cuerpos, 893
Clamidias, 343-344, 709-710
Clatrina, en la endocitosis, 9, 10*f*
Claudina, en interacciones intercelulares, 12

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Clorpromacina, hepatotoxicidad, 651-652
Cloruro de vinilo
  y angiosarcoma hepático, 307
  y carcinoma de pulmón, 539
Clostridium difficile, 346
Clostridium perfringens, gangrena causada, 342-344
Coagulación
  cascada fibrinolítica, 106*f*
  estadio final, 106*c*
  inadecuada, 97
  intravascular diseminada (CID), 112, 486-487, 491-492
    aguda, 487
    características clínicas, 488-489
    consecuencias, 487, 487*f*
    etiología, 486
    en la insuficiencia hepática, 640
    morfología, 487*c*
    patogenia, 487*f*, 488
    principales trastornos, 486, 487*t*
  de laboratorio frente a *in vivo*, 103, 104*f*
  normal, 485
  productos, como mediadores de la inflamación, 77
Coagulopatías
  en la insuficiencia hepática, 640
  pruebas para el estudio, 485
Coartación de aorta, 407-408
  características clínicas, 408
  formas clásicas, 407, 407*f*
  frecuencia, 403*t*
  morfología, 408*c*, 408*f*
Cobre
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Cocaína
  características, 315-316
  «crack», 315
  en EE. UU, 315
  toxicidad, 315-316
  uso crónico, 316
Coccidioides immitis, 532, 865
  epidemiología, 532-533
  morfología, 532, 533*f*
Cociente FEV_1-FVC, en el enfisema, 501
Colágenos
  composición, 22-23
  enfermedades, 800
  fibrilar, 22-23, 23*f*
  no fibrilar, 23
Colangiocarcinoma (CCA), 671-672
  factores de riesgo, 671
  morfología, 671*c*, 672*f*
Colangiopatías autoinmunitarias, 663-665
  cirrosis biliar primaria, 663-664
  colangitis esclerosante primaria, 664-665
Colangitis
  ascendente, 662, 662*f*
  esclerosante primaria (CEP), 664, 664*t*, 665*f*, 666
    características clínicas, 665
    estudios de imagen en los pacientes, 665*f*
    morfología, 665*c*, 665*f*
    patogenia, 665
Colecistitis, 674-675
  aguda
    alitiásica, 674-675
    litiásica, 674-675
  características clínicas, 674-675
  crónica, 674-675, 675*f*
  morfología, 674
Colelitiasis y obesidad, 337
Cólera, 614-616, 615*t*
  y cambio climático, 300
  características clínicas, 616
  patogenia, 616
Colestasis, 665-666, 665*c*-666*c*
  características morfológicas, 661*c*, 661*f*
  definición, 661
  intrahepática, 662
  neonatal, 662, 665
Colesterol
  en la ateroesclerosis, 371
  en la dieta norteamericana, 337-338
  y ésteres de colesterol, lesiones celulares causadas, 51, 52*f*
  en el hipotiroidismo, 757
  ligado a lipoproteína de alta densidad (HDL), en ateroesclerosis, 371
  metabolismo normal, 248-249, 249*f*-250*f*
Colitis
  antibióticos, 618
  C. difficile, 618-619, 618*f*
  microscópica, 614
  seudomembranosa, 615*t*, 618-619, 618*c*, 618*f*
  ulcerosa, 624-625
    características clínicas, 625
    comparada con la enfermedad de Crohn, 621, 621*f*, 622*t*
    defectos epiteliales, 623
    efecto del tabaco, 623
    enfermedad mucosa, 625
    genética, 622-623
    morfología, 624*c*-625*c*, 625*f*
    patología, 625*f*
    y respuestas inmunitarias de las mucosas, 623
Colon
  metástasis, 630-633, 634*c*
  neoplasia(s)
    adenomas, 627-628, 634*c*
    cáncer colorrectal hereditario no poliposo, 630, 630*t*
    colorrectal familiar, 630*t*
    síndromes familiares, 629-630, 630*t*
Colonoscopia de detección selectiva, 627-628
Colorantes azo, 229-230, 229*t*
Competencia inmunitaria y VEB, 233
Complejo(s)
  de adhesión focal, en las interacciones intercelulares, 12
  del antígeno leucocítico humano (HLA)
    localización, 126, 127*f*
    polimorfismo, 127
  de destrucción, 213
  distrofina-glucoproteína (CDG), 840, 840*f*
  principal de histocompatibilidad (CPH), 124
    clase I, 126
    clase II, 126
    función, 124-128
  proteína-proteína, en la transmisión de señales celulares, 19
  de remodelado de la cromatina, 4
  de silenciamiento inducido por el ARN (RISC), 4, 5*f*
Complicaciones
  cardiorrespiratorias en la FQ, 253-254
  oculares de la diabetes, 783
Comunicación(es)
  celular
    importancia, 16
    señalización celular, 16, 17*f*
  interauricular (CIA), 404, 404*f*
    características clínicas, 405
    diferencias con el agujero oval permeable, 405
    frecuencia, 403*t*
    morfología, 405*c*
    ostium
      primum, 405
      secundum, 405
    patogenia, 405
    seno venoso, 405
  interventricular (CIV), 404-406, 404*f*-405*f*
    características clínicas, 406
    frecuencia, 403*t*
    morfología, 405*c*
  en malformaciones cardíacas congénitas, 404
    derecha-izquierda, 406-407, 408*c*
      tetralogía de Fallot, 406-407, 406*f*
      transposición de los grandes vasos, 406*f*, 407
    izquierda-derecha, 404-406, 404*f*, 408*c*
      en la comunicación
        interauricular, 404, 404*f*
        interventricular, 404, 404*f*
      en el conducto arterioso persistente, 404, 404*f*
Concentración(es)
  de alcohol en sangre, 310
  de hemoglobina corpuscular media (CHCM), 442, 443*t*
  de lipoproteínas, en la ateroesclerosis, 372
Condiloma
  acuminado verruga venérea, 712, 712*c*, 895
  de vulva, 714-715, 715*f*
Condroma, 811-812, 811*f*
  curso clínico, 812
  morfología, 812*c*, 812*f*
  patogenia, 812
Condrosarcoma, 812
  clasificación, 812
  curso clínico, 812
  denominación, 190
  morfología, 812*c*, 813*f*
  patogenia, 812
Conducto(s)
  arterioso
    patogenia, 406
    persistente (CAP), 404, 404*f*, 406
      características clínicas, 406
      frecuencia, 403*t*
      patogenia, 406
  biliares
    anatomía, 637
    obstrucción, 661-662
  deferente, en la fibrosis quística, 252-253
  torácico, estructura y función, 363
Congestión, 97
  crónica, 97
  hepática
    aguda, 97*c*-98*c*
    crónica, 97*c*-98*c*, 98*f*
  mecanismos, 97
  morfología, 97*c*-98*c*
  pulmonar aguda, 97*c*-98*c*
  vascular, en la drepanocitosis, 446
Conjuntivopatías, 145
Conmoción, 317, 318*f*
  cerebral, 857-858, 858*f*
  morfología, 858*f*, 860*c*
  recuperación neurológica, 858
Conn, síndrome, 792
Consumo
  de alcohol
    como factor de riesgo del CHC, 670
    límite superior seguro, 653-654
    pancreatitis causada, 681
    y riesgo de cáncer, 198
  de etanol, en la ateroesclerosis, 371
Contaminación
  ambiental, 302-303, 304*c*
    contaminación del aire, 302-303
      exterior, 302-303, 303*t*
      interior, 303
    exposición industrial y agrícola, 306-308, 307*t*
    por metales, 304-306
      arsénico, 306
      cadmio, 306
      mercurio, 305-306
      plomo, 304-306
  por metilmercurio, de la bahía de Minamata, 299
Contaminantes
  atmosféricos
    dióxido de azufre, 302, 303*t*
    monóxido de carbono, 302-303
    ozono, 302, 303*t*
  efectos sobre el SNC, 874
Contractura, 94
Control
  del ciclo celular, pérdida del normal, 210, 211*c*
  de la glucemia, evaluación, 785
Coombs, prueba
  en la anemia hemolítica inmunitaria, 442
  en la hidropesía fetal, 284
Corazón
  amiloidosis, 186
  características, 399
  en la esclerosis sistémica, 160
  en la hemocromatosis, 657
  pulmonar (*cor pulmonale*), 112, 420-421
    agudo y crónico, 422
    cardiopatía por hipertensión pulmonar, 422
    morfología, 422*c*
    trastornos que predisponen, 422*t*
Coriocarcinoma, 694*t*, 695, 695*f*
  gestacional, 734
    características clínicas, 734
    morfología, 734*c*, 734*f*
Coristoma, 191, 285
Corte en congelación, para el diagnóstico de cáncer, 237
Corteza
  displásica, 862
  suprarrenal
    anatomía, 786
    esteroides sintetizados, 786
    hiperaldosteronismo, 787-788
    hipercortisolismo, 784-792
    hiperfunción, 784
    insuficiencia suprarrenal, 789-790
    y síndromes adrenogenitales, 789
Corticoesteroides, como antiinflamatorios, 73
Cowden, síndrome, 627*t*, 741
Cowdry, inclusión de tipo A, 711
CPH. *Véase* Complejo principal de histocompatibilidad
Craneotabes, 331
Cretinismo, 757
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (ECJ), 46*t*, 869-870
  características histológicas, 870, 870*f*
  esporádica, 870
  familiar, 870
  morfología, 870*f*, 871*c*
  variante, 870
Crigler-Najjar de tipo 1, síndrome, 661
Criptococosis, 536
  características clínicas, 536
  morfología, 536*c*, 536*f*
  en el sida, 180
Criptorquidia, 692-693, 693*c*
Criptosporidios, en el aparato digestivo, 350
Crisis
  «del agua de Flint», en Michigan, 304
  aplásica, en la esferocitosis hereditaria, 445
  suprarrenal, en la insuficiencia corticosuprarrenal, 793-794
CRISPR. *Véase* Repeticiones palindrómicas cortas separadas por espacios regulares agrupadas
Crohn, enfermedad, 623-624
  comparación con la colitis ulcerosa, 621, 621*f*, 622*t*
  defectos epiteliales, 623
  efecto del tabaco, 623
  genética, 622-623
  granulomas no necrosantes, 623-624
  con inflamación granulomatosa, 86*t*
  manifestaciones
    clínicas, 624
    extraintestinales, 624
  morfología, 623*c*-624*c*, 624*f*
  patología
    macroscópica, 624*f*
    microscópica, 624*f*
  y respuestas inmunitarias en la mucosa, 623
Cromátidas, 2*f*
Cromatina
  borradores, 4
  estructura, 3-4, 3*f*
Cromatólisis central, 849
Cromo, y carcinoma de pulmón, 539
Cromosoma
  en anillo, 264, 264*f*
  inversiones, 264, 264*f*
  en las lesiones por energía radiante, 322
  Philadelphia (Ph), 202
    translocación t(9;22), 244
  visualización, 2*f*
Cronkhite-Canada, síndrome, 627*t*
Crooke, cambio hialino, 786*c*
Crup, 546
Cryptococcus neoformans, 865, 865*f*
CSF. *Véase* Factores estimulantes de las colonias

booksmedicos.org

Cuello uterino, enfermedades y trastornos
  cervicitis, 717
  neoplasia, 717-720, 717*f*, 720*c*-721*c*
    características clínicas, 720
    carcinoma infiltrante, 720
    factores de riesgo, 720
    lesión intraepitelial escamosa, 718-720
    morfología, 720*c*, 720*f*
    patogenia, 717-718
    pólipo endocervical, 720
Cuerpo(s)
  de asbestos, 511
  asteroides, en la sarcoidosis, 513
  extraños
    inflamación causada, 59
    y reparación tisular, 93
  del lupus eritematoso(LE), en el LES, 153, 156-157
  vertebral, osteoporosis, 802, 802*f*
Cultivo, con fines diagnósticos, 346
Curación de las heridas
  anormal, 93-95
  cicatrices, 89
  clasificación, 90
  contracción, 94
  cutáneas, 95*c*
  defectos
    cicatrización excesiva, 93-94, 95*f*
    fibrosis de órganos parenquimatosos, 94-95, 95*f*
    heridas crónicas, 93
  tejido de granulación, 90, 90*f*
Curio (Ci), usos del término, 320
Curschmann, espirales, en el asma, 505
Cushing
  enfermedad, 788
  síndrome, 784-792, 788*c*
    características clínicas, 785-788, 788*f*
    carcinomas, 789
    dependiente de ACTH, 788
    diversas formas, 786*f*, 788
    ectópico, 789
    etiología, 788
    hiperplasia
      cortical primaria, 787*f*, 789
      difusa, 787*f*, 789
    hipofisario, 789
    independiente de ACTH, 788
    morfología, 786*c*-787*c*, 787*f*-788*f*
    neoplasias suprarrenales primarias, 788
    prevalencia, 788
    secreción de ACTH ectópica, 788
CYP2E, gen, en el metabolismo del etanol, 311

D
Dandy-Walker, malformación, 862
Daño
  alveolar difuso (DAD), 496, 498*f*
  celular, 31-40, 32*f*
    acumulaciones intracelulares que producen, 51-53, 52*f*-53*f*
    cambios
      intracelulares asociados, 33, 33*f*
      morfológicos en lesiones irreversibles, 34*f*
    causas, 32-33
    duración, 35, 35*f*
    irreversible, 34
    mecanismos, 41-48, 42*f*, 48*c*
      daño por isquemia-reperfusión, 43
      estrés
        oxidativo, 43-45, 44*f*, 44*t*
        del retículo endoplásmico, 45-47, 46*f*, 46*t*
      hipoxia e isquemia, 42-43, 43*f*
      inflamación, 47
      lesión del ADN, 47
      producido por toxinas, 45
    patrones, 41*c*
    persistente o excesivo, 34
    reversible, 31-34, 32*f*, 33*c*, 34*f*
    sucesos comunes, 47-48
      defectos en la permeabilidad de membrana, 47-48, 48*c*
      disfunción mitocondrial, 47, 47*f*, 48*c*
  glomerular
    lesión de podocitos, 554-555
    mecanismos, 554-555
    patrón membranoproliferativo, 559
    pérdida de nefronas, 555
    síndromes clínicos y, 555*c*
  hepático inducido
    por fármacos, 651-652, 652*t*
      diagnóstico, 651
      morfología, 652*c*-653*c*
    por toxinas
      diagnóstico, 651
      morfología, 652*c*-653*c*
  neuronal, características, 849*c*, 850*f*
  teratógeno parental, momento, 276
De Quervain, tiroiditis, 759
Defectos
  del canal del cloro, en la FQ, 251-252, 251*f*, 254
  de tipo *ostium secundum*, 405
  del tubo neural, 861, 861*f*
Deficiencia(s)
  de adhesión leucocítica (DAL), 171, 172*t*
  aislada de IgA, 170
  de cobalamina, 457-458
  de disacaridasa, 326
  de factor VIII, 491. *Véase también* Hemofilia A
  de factor IX, 491
  de factor XI, 105
  de factor XII, 105
  de factores, 105
  de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), 450, 453
    características clínicas, 450
    frotis de sangre periférica, 450*f*, 451
    patogenia, 450, 450*f*
  de 21-hidroxilasa, 791
  de hormona antidiurética (ADH), manifestaciones clínicas, 755
  de lactosa, 614
  de mieloperoxidasa (MPO), 172*t*
  de tiamina
    en el alcoholismo crónico, 311
    efectos sobre el SNC, 873
  de vitamina B_{12} (cobalamina), 333*t*, 457-458
    características clínicas, 457-458
    causas, 457
    defectos metabólicos, 458
    diagnóstico, 458
    efectos sobre el SNC, 873
    patogenia, 457-458
  de vitaminas, 326-332
Deformaciones, en las malformaciones congénitas, 274
Deformidad(es)
  de los cálices, 566, 566*f*
  esqueléticas, en la talasemia, 450
  en «pecho de paloma», 247, 331
Degeneración
  del lóbulo frontotemporal (DLFT), 877
    clasificación clínica, 877
    morfología, 877*c*, 878*f*
    subgrupos patológicos, 877
  mediada por la falta de sentido, 244
  plumosa, de los hepatocitos periportales, 661-662
  walleriana, 835
Deleciones, 202, 204*c*
  cromosómicas, 264, 264*f*
  en la tolerancia inmunitaria, 145
Demencias frontotemporales, 877
Denys-Drash, síndrome (SDD), 289
Depósito(s)
  intracelulares anormales, 54*c*
  de tejido conjuntivo, en la reparación tisular, 88, 92
Deriva antigénica, 524
Dermatitis
  por contacto, 891, 891*f*
    alérgica, 891
    ejemplo, 142
  eccematosa, 891
  espongiótica, 891
  herpetiforme, 898-899
    características, 898
    morfología, 899*c*, 899*f*
    patogenia, 898-899, 899*f*
  interfase, 893
Dermatomiositis, 844-845
Dermatopatología, 889
Dermatosis
  aguda inflamatoria, 889-892
    dermatitis aguda eccematosa, 890-891
    eritema multiforme, 891-892, 892*f*
    urticaria, 890
  crónica inflamatoria, 892-894
    liquen
      plano, 893-894
      simple crónico, 894
    psoriasis, 892-893
  infecciosas, 894-895
    infección bacteriana, 894
    infecciones micóticas, 894-895
    verrugas, 895
  inflamatorias, 894*c*
Derrame(s), 98
  definición, 78
  pericárdico, 436
  pleurales, 544
Desequilibrio(s)
  nutricionales, daños celulares causados, 32
  proteasa-antiproteasa, en el enfisema, 500, 500*f*
Desfibrilador cardioversor automático, en la CPI crónica, 420
Deshollinadores, cánceres escrotales, 307
Desmielinización, segmentaria, 835-837, 836*f*
Desmina, del citoesqueleto, 11
Desmoides, 94
Desmosomas, en las interacciones intercelulares, 12
Desnutrición, 299
Destrucción ósea, en el mieloma múltiple, 475
Detección selectiva mamográfica, 737
Determinación
  del antígeno prostático específico (PSA), 700-701
  del tiempo de tromboplastina parcial (TTP), 105, 487
Diabetes, 142-143, 143*t*, 772-773
  alelos HLA, 148*t*
  y arterias, 362
  en la ateroesclerosis, 371
  cambios morfológicos, 779*c*-782*c*
  características clínicas, 777-783, 790*t*
  clasificación, 773-774, 782*t*
  complicaciones
    crónicas, 778, 780*f*
    a largo plazo, 788
  definición, 772
  diagnóstico, 772-773
  enfermedad
    celíaca, 613
    macrovascular, 783
  estadios en el desarrollo de tipo 1, 775-776, 775*f*
  formas monogénicas, 776
  gestacional, 783
  insípida, manifestaciones clínicas, 755
  juvenil de inicio en la madurez (MODY), 778
  de larga evolución
    complicaciones macrovasculares, 785
    susceptibilidad a las infecciones, 785
    trastorno visual, 785
  malformaciones, 275-276
  «pancreatógena», 778
  patogenia, 779, 783*c*
  prediabetes, 772
  presentación inicial, 777-778
  y reparación tisular, 93
  resistente a la insulina, 139*t*
  secundaria, 789
  de tipo 1, 776, 782*t*, 785
    alteración inmunitaria fundamental, 776
    comparada con la de tipo 2, 784, 790*t*
    factores medioambientales, 776
    locus de susceptibilidad, 776
    patogenia, 775-776
    trastornos metabólicos, 779, 779*f*
    tratamiento, 785
  de tipo 2, 782*t*, 788
    asociación de la obesidad, 776
    comparada con la de tipo 1, 776
    disfunción de las células β, 776
    factores medioambientales, 776
    frecuencia creciente, 779
    y obesidad, 334
    patogenia, 775, 777*f*
    y resistencia a la insulina, 775-776
    riesgo durante la vida, 783
    tratamiento, 785
  tríada clásica, 778, 779*f*
Diáfisis, en el desarrollo óseo, 798
Diagnóstico molecular
  alteraciones del número de copias, hibridación genómica basada en matrices, 293, 294*f*
  in situ fluorescente, 292-293, 293*f*
  análisis
    de ligamiento y estudios pangenómicos, 295-296
    mediante reacción en cadena de la polimerasa, 294-295, 295*f*-296*f*
  expansión, 291-292
  en la identificación de agentes infecciosos, 347
  indicaciones del análisis genético, 292
Dianas terapéuticas, clasificación del cáncer, 239-241, 240*f*
Diarrea
  asociada a antibióticos, 618
  definición, 611
  por malabsorción, 611-614, 614*c*
    abetalipoproteinemia, 614
    causas, 611-612
    colitis microscópica, 614
    deficiencia de lactosa (disacaridasa), 614
    enfermedad
      celíaca, 612-613
      del injerto contra el huésped, 614
    enteropatía ambiental, 613-614
    fibrosis quística, 612
  secretora, 616
Diátesis hemorrágica, 441
Dientes y estructuras de soporte, enfermedades
  caries, 584
  gingivitis, 584
  periodontitis, 584
Dieta
  y adenocarcinoma colorrectal, 627-628
  en la ateroesclerosis, 371
  y enfermedades sistémicas, 337-338
  exenta de gluten, 898
  y frecuencia de cáncer colorrectal, 631
  y riesgo de cáncer, 198, 338
  saludable, 324
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 317
Difeniltricloroetano (DDT), exposición, 307
Diferenciación
  definición, 192
  y potencial maligno, 192, 193*f*
Diferencias por sexo
  en la ateroesclerosis, 370-371
  en el LES, 149-150
DiGeorge, síndrome, 173*c*, 266-267, 269*c*
  causas, 170
  detección mediante FISH, 293*f*
  tratamiento, 170
Dihidrotestosterona (DHT), en la HBP, 698
1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH)2-D], 329-330
Dilatación ventricular, tras un IM, 418
Dióxido
  de azufre, efectos para la salud, 302, 303*t*
  de nitrógeno (NO_2), efectos para la salud, 303*t*
Dioxinas, exposición, 307
Dipeptidilpeptidasas (DPP), 775
Disbiosis, 346
  intestinal, en niños diabéticos, 776

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Disección(es)
de aorta, 380-382, 381*f*
clasificación, 381-382, 382*f*
consecuencias clínicas, 381-382
disección crónica, 381
patogenia, 381
síntomas clínicos clásicos, 382
supervivencia, 382
arteriales, 378, 378*f*
causas, 382*c*
definición, 382*c*
Disentería, 611
Disfunción
celular, en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
contráctil, tras un IM, 417
diastólica, 399-400
endotelial, 364
de los músculos papilares, tras un IM, 417
renal, en el mieloma, 473, 477
sistólica, 399-400
Disgerminomas, 693-694
Dislipidemias
en la aterogenia, 374
y obesidad, 334
Dismorfogenia externa, 274*f*
Disnea
en el enfisema, 501
en la insuficiencia cardíaca, 402
paroxística nocturna, en la insuficiencia cardíaca, 402
Disolventes
orgánicos, exposición, 306-307
toxicología, 301-302
Disostosis, 801
Displasia, 603, 801
broncopulmonar (DBP), patogenia, 279
definición, 193
fibromuscular, 364
fibrosa, 815-816
curso clínico, 816
morfología, 816*c*, 816*f*
patogenia, 816
multiquística, 578
presencia, 193
tanatofórica, 800
Disqueratosis, definición, 890*t*
Disrupciones, en las malformaciones congénitas, 274, 274*f*
Disse, espacio, 637
Distrofia(s)
facioescapulohumeral, 844
miotónicas, 843
muscular, 11, 842
autosómica y ligada al cromosoma X, 843-844
de las cinturas, 843
congénita, 842
Emery-Dreifuss, 844
Distrofinopatías, 842-843
Diverticulitis sigmoidea, 620-621
características clínicas, 621
morfología, 621*c*, 621*f*
patogenia, 620
Diverticulosis y dieta, 338
Dolor
de la mama femenina, 736
prostaglandinas, 73
Dominio de unión de oligomerización de nucleótidos 2 (NOD2), 622-623
Donovan, cuerpos, 711
L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), en la enfermedad de Parkinson, 879
Dormancia tumoral, 222
Down, síndrome, 267
características clínicas, 265*f*
cariotipo, 265*f*
Drenaje linfático alterado, 99-100
Drepanocitosis, 108, 445-447, 453
curso clínico, 446-447
frotis de sangre periférica, 445, 446*f*
morfología, 446*c*, 446*f*
patogenia, 445-447, 446*f*-447*f*
Dressler, síndrome, 436-437
Dubin-Johnson, síndrome, 661
Duchenne, distrofia muscular (DMD), 842-843
características clínicas, 843
imágenes histológicas, 842*f*
morfología, 842*c*
patogenia, 843
Duelas hepáticas, 671
Duret, hemorragias, 851, 852*f*
Dutcher, cuerpos, 474

E
Eaton-Lambert, síndrome, 839
EBNA2, proteína, y linfoma de Burkitt, 233
Eccema, 890-891
características clínicas, 891
dermatitis por contacto, 890
morfología, 891*c*, 891*f*
subtipos clínicos, 890
Eclampsia, 735
cambios morfológicos, 735*c*
características clínicas, 735
causas, 735
Ectasia(s)
uso del término, 392
vasculares, 396*c*
Ectoparásitos, 346
Ectopia del cristalino, 247
Edad
y arterias, 362
y ateroesclerosis, 370-371
y cáncer, 199
e incidencia del cáncer de mama, 740*f*, 741
Edema, 98-100
características clínicas, 100
causas, 100*c*
aumento de la presión hidrostática, 99, 99*f*
fisiopatológicas, 98*t*
obstrucción linfática, 99-100
reducción de la presión osmótica plasmática, 99, 99*f*
retención de agua y sodio, 100
cerebral, 850-851, 851*f*, 852*c*
definición, 60, 97, 100*c*
morfología, 100*c*
pulmonar
en la autopsia del SMSL, 281*c*
no cardiógeno, 496
quemaduras, 318-319
subcutáneo, 100
Edición génica, 5-6, 6*f*
Edwards, síndrome
características clínicas, 265*f*
cariotipo, 265*f*
Ehlers-Danlos, síndrome (SED), 22-23, 248, 248*c*, 378-379
características clínicas, 248
heterogeneidad clínica, 248
variantes frecuentes, 248
Eicosanoides, 71, 72*t*
Eisenmenger, síndrome, 404-405
Ejercicio
en la ateroesclerosis, 371
y osteoporosis, 801
Elastina
estructura, 23*f*
función, 23
Electroforesis de la hemoglobina, 442
Elefantiasis, 99-100, 692
Elementos
genéticos móviles, 2
de respuesta tiroidea (TRE), 756*f*
Embarazo
en el alcoholismo crónico, 312
ectópico, 733*c*
definición, 732
morfología, 732*c*
rotura, 732
enfermedades, 732-735
eclampsia, 735
embarazo ectópico, 732
enfermedad trofoblástica gestacional, 733-735
infecciones
e inflamaciones, 732
placentarias, 732
preeclampsia, 735
hiperglucemia, 783
hipertrofia de útero, 48-49, 48*f*
hipófisis anterior, 754
Embolia
gaseosa, 113-114. *Véase también* Émbolos
grasa, 113, 113*f*
hipertensión pulmonar, 517
de líquido amniótico, 113, 113*f*
paradójica (EP), características clínicas y patológicas, 112
pulmonar (EP), 97, 112, 112*f*, 114*c*, 515-517, 517*c*
características clínicas, 516-517
consecuencias fisiopatológicas, 516
émbolo en silla de montar, 516, 516*f*
factores de riesgo, 515-516
incidencia, 515
morfología, 516*c*, 516*f*
no trombótica, 517
tratamiento profiláctico, 517
en la TVP, 391
sistémica, 112-113, 114*c*
uso del término, 112
Embolización sistémica, 112
Émbolos, 97, 112-114
definición, 112
paradójicos, 112, 405
pulmonares, 112, 112*f*, 114*c*
tromboembolia
pulmonar, 112, 112*f*, 114*c*
sistémica, 112-113, 114*c*
embolia
gaseosa, 113-114
grasa, 113, 113*f*
de líquido amniótico, 113, 113*f*
tipos, 112
Embriopatía, ácido
retinoico, 276
valproico, 276
Emery-Dreifuss, distrofia muscular (DME), 844
Empiema, 525
Enanismo, 800
Encefalitis
herpes, 866*f*, 867, 868*c*
micótica, 868
por el VIH, 868
viral, 865, 866*f*
Encéfalo. *Véase también* Sistema nervioso central
amiloide, 186
atrofia, 50*f*
daño axónico difuso, 858
en la exposición al plomo, 304*f*, 305
flujo sanguíneo, 852
infartos, 115
en la malnutrición, 326
penetración, 857-858
respirador, 852-853
traumatismos, 857
Encefalocele, 860-861
Encefalomielitis aguda
diseminada, 872
necrosante hemorrágica, 872
Encefalomiopatías mitocondriales, 873
Encefalopatía
aguda hipertensiva, 857
crónica traumática, 858
espongiforme bovina (EEB; enfermedad de las vacas locas), 870
hepática, 640, 873-874
hipóxica, en la insuficiencia cardíaca, 402
en la insuficiencia hepática, 639
multiquística, 862
traumática crónica, 858
de Wernicke, 873, 873*c*
Encondroma, 811, 812*f*. *Véase también* Condroma
Endocarditis
infecciosa (EI), 427
características clínicas, 427-428
clasificación, 427
morfología, 427*c*, 428*f*
patogenia, 427
pronóstico, 427-428
trombótica no bacteriana (ETNB), 428, 428*f*-429*f*
vegetativa, 427, 428*f*
Endocitosis
mecanismos fundamentales, 9, 10*f*
mediada
por cavéolas, 10-11, 10*f*
por receptor, 10-11, 10*f*, 13
Endometrio, trastornos no neoplásicos, 723*c*
Endometriosis
definición, 721
manifestaciones clínicas, 722
morfología, 722*c*, 722*f*
orígenes propuestos, 721, 722*f*
patogenia, 721
Endometritis, 721
características clínicas, 721
causas, 721
Endoscopia para identificar las varices, 592*f*
Endosoma precoz, 10-11
Endotelio en la hemostasia, 107*f*
Endotoxina
bacteriana, 354
en el metabolismo del etanol, 311
Enfermedad(es)
alérgicas, incidencia, 137
ambientales, 299, 304*c*
por arañazo de gato
características clínicas, 462
con inflamación granulomatosa, 86*t*
morfología, 462*c*
arterial coronaria (EAC), 408
en la CPI, 420, 421*f*
factores de riesgo, 370, 370*f*
en la hipercolesterolemia familiar, 250*c*
en la MSC, 420
y obesidad, 336
articular degenerativa (EAD)
artrosis, 817-818
y obesidad, 337
asbestos, 511-512
base patológica, 1
de cadena pesada, 474
de cambios mínimos, 555-556, 556*t*-557*t*
curso clínico, 555-556
morfología, 555*c*, 557*f*
patogenia, 555
cardiovascular, 399. *Véase también* Cardiopatía(s)
y cambio climático, 300
y obesidad, 334
celíaca, 612-613, 898
alteraciones morfológicas, 612*f*
asociada con alelos HLA, 148*t*
características clínicas, 613
y dermatitis herpetiforme, 898-899
morfología, 613*c*, 613*f*
patogenia, 612-613
pediátrica, 613
cerebrovasculares, 852-853, 858*c*
y cambio climático, 300
enfermedad hipertensiva cerebrovascular, 856-857
hemorragia intracraneal, 854
aneurismas saculares, 855
angiopatía amiloide cerebral, 855
hemorragia
parenquimatosa cerebral primaria, 854, 855*f*
subaracnoidea, 855
malformaciones vasculares, 855-856
hipoxia, 852
isquemia, 852
mecanismos patógenos, 852
vasculitis, 857
del colágeno vascular, nomenclatura, 145
congénitas, 243-244
cutáneas, 889

booksmedicos.org

por depósito(s)
de cristales de pirofosfato cálcico (EDPC), 825
características, 825
seudogota, 825
densos (EDD), 560
lisosómico, 255-256
características clínicas, 256
categorías, 256, 257*t*
enfermedad
de Gaucher, 257*t*, 258-259, 259*f*
de Niemann-Pick, 257-258, 257*t*
de Tay-Sachs, 256-257, 257*t*, 258*f*
frecuencia, 256
mucopolisacaridosis, 257*t*, 259-260
patogenia, 256, 256*f*
neuronal, del SNC, 872
desmielinizantes, 871-872
desnutrición proteico-calórica (DPC), 324
diarreicas, 341
defectos, 611*t*
diarrea por malabsorción, 611-614
enterocolitis infecciosa, 614-620, 615*t*
diverticular, 620-621. *Véase también* Diverticulitis sigmoidea
estudio, 1
evolución, 31, 32*f*
fibrosantes
fibrosis pulmonar idiopática, 507-508
neumoconiosis, 508-509
neumonía intersticial no específica, 508
genéticas, 243-272
trastornos
citogenéticos, 262-268
monogénicos, 269-272
granulomatosas, 512-515
crónicas, 68, 171, 172*t*
neumonitis por hipersensibilidad, 514-515
sarcoidosis, 512-514
hemolítica
del recién nacido, por anticuerpos, 283
Rh del recién nacido
patogenia, 283
prevención, 283
por hipertensión vascular, 366-367, 367*t*, 368*c*, 368*f*
de los huesos marmóreos, 800
IgG4 (IgG4-RD), 162, 163*f*
inducida por polvo de carbón, 512*c*
infecciosas
y cambio climático, 300
de emergencia, 348
manifestaciones, 351-352
como preocupación global, 341
de rápida identificación, 292
y resistencia a antibióticos, 348
inflamatoria
inmunomediada, 135
intestinal (EII), 142-143, 143*t*, 621-626, 626*c*
colitis ulcerosa, 624-625
disbiosis digestiva, 346
enfermedad de Crohn, 623-624
epidemiología, 621-622
genética, 622-623
microbios, 623
y neoplasia asociada a colitis, 625-626
patogenia, 622-623, 622*f*
pélvica (EIP), 726-727, 727*f*
en la respuesta del huésped a los microbios, 355
del injerto contra el huésped (EICH)
diarrea acuosa, 614
formas, 167-168, 169*f*
en los trasplantes de CMH, 163-165
por inmunocomplejos, 139-142, 141*f*
depósito de inmunocomplejos, 141-142
formación de inmunocomplejos, 140-142, 141*f*
inflamación y lesión tisular, 141-142, 142*c*
inmunoglobulina G4 (IgG4), 380
intestinal inflamatoria, diverticulitis sigmoidea, 620-621
isquémica intestinal, 609-610
características clínicas, 610
morfología, 609*c*-610*c*, 610*f*
patogenia, 609
de «itai-itai», 306
del legionario, 521-522
por malabsorción
defectos, 611*t*
en la FQ, 253
micobacteriana, no tuberculosa, 532
mínima residual, en el diagnóstico de cáncer, 239
miocárdica, causas
catecolaminas, 435
fármacos cardiotóxicos, 435
mixta del tejido conjuntivo, 159-162
mucosa, relacionada con el estrés
características clínicas, 599
incidencia, 599
morfología, 599*c*
patogenia, 599
neuromusculares, 835
nutricionales, 323-338, 334*c*
anorexia nerviosa, 326
bulimia, 326
deficiencias de vitaminas, 326-332
malnutrición, 324
obesidad, 334-337
parasitaria, 619-620
pediátricas, 273-296
y causas de muerte por edad, 273*t*
enterocolitis necrosante, 279-280, 280*f*
hidropesía fetal, 282-284, 282*f*-283*f*
infecciones perinatales, 277
malformaciones congénitas, 273-276
prematuridad, 277
síndrome
de dificultad respiratoria del recién nacido, 278-279
de la muerte súbita del lactante, 280-281
tumores y lesiones seudotumorales de la lactancia e infancia, 285-291
priónicas, 869
agentes causantes, 869
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 869-870
patogenia, 869, 869*f*
pulmonar
en el abuso de opioides, 316
por fármacos, 512
inducida por radiación, 512
en la infección por el VIH, 537
obstructiva crónica (EPOC), 498
diferenciación del asma, 498, 521*t*
espectro, 499*t*
hipertensión pulmonar, 517
de origen vascular
embolia pulmonar, 515-517
hipertensión pulmonar, 517-518
infarto, 516, 516*f*
síndromes de hemorragia alveolar difusa, 519
por reflujo gastroesofágico (ERGE), 593-594
y cáncer gástrico, 604
características clínicas, 594
enfermedad ulcerosa péptica (EUP), 601-602
morfología, 594*c*, 594*f*
patogenia, 594
renal, 555. *Véase también* Nefropatía
con afectación
de túbulos e intersticio, 564-569
de los vasos sanguíneos, 569-572
hipertensión maligna, 570-571
microangiopatías trombóticas, 571-572
nefroesclerosis, 569-570
enfermedades glomerulares, 550-563
manifestaciones clínicas, 549-550
obstrucción al flujo urinario, 576-578
respiratorias. *Véase también* Enfermedad pulmonar
y cambio climático, 300
infecciosas, 341
del SNC, en el sida, 181
del suero, 141*t*
aguda, 139-142, 141*f*
frente a crónica, 141
susceptibilidad, 2
de transmisión sexual (ETS), 704-712
chancroide, 710
clasificación, 705*t*
gonorrea, 705*t*, 708-709, 709*c*
granuloma inguinal, 711
herpes simple genital, 705*t*, 711-712
infección por el virus del papiloma humano, 705*t*, 712
linfogranuloma venéreo, 710
sífilis, 705-707, 705*t*, 708*c*
tricomoniasis, 705*t*, 711
y trastornos
autoinmunitarios, 58, 81, 134, 142-144
autoanticuerpos, 151*t*
ejemplos, 145*t*
específicos de órgano, 145, 145*t*
genes distintos del HLA, 147, 148*t*
hipertensión pulmonar, 517
incidencia, 145
y tolerancia inmunitaria, 143-144
del pericardio, 436
derrames, 436
pericarditis, 436-437
trofoblástica gestacional, 735*c*
categorías, 733
coriocarcinoma gestacional, 734
mola
hidatidiforme, 733
invasiva, 733-734
tumor trofoblástico del lecho placentario, 735
ulcerosa péptica (EUP), 601-602
características clínicas, 602-603
epidemiología, 602
morfología, 602*c*, 602*f*
patogenia, 598*f*, 602
vascular, mecanismos, 361
vesicular, 675*c*-676*c*
virales, patógenos, 343*t*
Enfermedades/trastornos neurodegenerativos, 849, 874-880, 880*c*-881*c*
ataxias espinocerebelosas, 879-880
clasificación, 874, 874*t*
definición, 874
degeneraciones del lóbulo frontotemporal, 877
enfermedad
de Alzheimer, 874-875
de Huntington, 879
de Parkinson, 877-879
esclerosis lateral amiotrófica, 880
mal plegamiento de las proteínas, 46-47
procesos patológicos, 875
en relación con expansiones de trinucleótidos, 270-271, 271*f*
síntomas, 880
Enfisema, 498-501, 501*c*
bulloso, 501, 501*f*
características clínicas, 501
compensador, 501
definición, 498-500
y EPOC, 499*f*
infección de las vías respiratorias, 500, 500*f*
mediastínico (intersticial), 501
morfología, 500*f*
patogenia, 500, 500*f*
principales patrones, 499*f*
tipos, 498-500, 499*f*
trastornos relacionados, 501
Engrosamiento de la membrana basal
esclerosis mesangial difusa, 783
en microangiopatía diabética, 781*f*, 783
en nefropatía diabética, 781*f*, 783
Ensayos cuantitativos, 347
Entamoeba histolytica, 345, 350
Enteritis isquémica, 610
Enterocolitis
bacteriana, 615*t*
infecciosa, 614-620, 615*t*, 620*c*
Campylobacter, 616-617
cólera, 614-616
colitis seudomembranosa, 618-619, 618*c*, 618*f*
enfermedad parasitaria, 619-620
Escherichia coli, 617
fiebre tifoidea, 618
norovirus, 619
rotavirus, 619
salmonelosis, 617-618
shigelosis, 617
necrosante (ECN), 277, 279-280, 280*f*, 610
curso clínico, 280
incidencia, 279-280
presentación, 280, 280*f*
radiación, 610
Enteropatía
ambiental, 613-614
sensible al gluten, 612-613
Enterotoxinas bacterianas, 354
Envejecimiento
amiloide, 183-184
celular, 54-56
alteraciones que contribuyen, 55*f*, 56*c*
causas, 54-56
mecanismos, 55*f*
y competencia inmunitaria, 199
daño celular causado, 33
Environmental Protection Agency (EPA), 302
Enzima(s). *Véanse también enzimas específicas*
en la angiogenia, 91
bacteriana, 354
calicreína, 77
Cas9, 5-6, 6*f*
de citocromo P-450, en el metabolismo del alcohol, 310
conversora
de la angiotensina (ECA), en la regulación de la presión arterial, 365
del β-amiloide (BACE), en el desarrollo de la EA, 875, 876*f*
Dicer, 4, 5*f*
fenilalanina hidroxilasa (PAH), 254
de los gránulos, 68
en la inflamación aguda, 68
P-450, 302
Eosinofilia pulmonar, 515
Eosinófilos
en la inflamación crónica, 84-85, 84*f*
en las reacciones de hipersensibilidad en fase tardía, 137, 138*f*
Ependimoma, 883, 883*c*, 883*f*
Epidemia
de gripe, 524
por el virus del Ébola en 2014, 348
Epidídimo, 692-697
Epífisis, en el desarrollo del hueso, 798
Epigenética, 3, 203-204
Epigenoma, desregulación, 4
Epispadias, 691
Epitelio(s)
alveolar, 495
regeneración tisular, 88-89
Epstein-Barr, virus (VEB), 127-128, 181, 233-234, 233*f*, 234*c*, 460
adenocarcinomas gástricos, 604
en la mononucleosis infecciosa, 461
en el sida, 180
y supresores tumorales, 212
en los tumores malignos humanos, 461
Equilibrio energético
y peso corporal, 334, 335*f*
regulación, 337
Equimosis
en la hemorragia, 100-101
en los trastornos hemorrágicos, 485
ERGE. *Véase* Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Eritema
multiforme, 891-892, 892*f*
características clínicas, 892
morfología, 891*c*-892*c*, 892*f*
nudoso, en la sarcoidosis, 513
Eritroblastosis fetal, 284, 284*f*
y bilirrubina en el encéfalo, 660-661
en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
Eritrocitosis, 459

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Eritroplasia, 586*c*
  descripción, 585-586
  morfología, 586*c*
Eritropoyetina, 442
Escala, definición, 890*t*
Escherichia coli
  características, 615*t*
  mecanismos patógenos, 617
Esclerodermia, 159
Esclerosis
  lateral amiotrófica (ELA), 880
    bulbar, 880
    características, 880
    causas, 880
    morfología, 880*c*
    patogenia, 880
  múltiple (EM), 142-143, 143*t*
    alelos HLA, 148*t*
    características clínicas, 871
    definición, 871
    incidencia, 871
    líquido cefalorraquídeo en pacientes, 871
    morfología, 871*c*, 872*f*
    patogenia, 871
  sistémica (esclerodermia), 158
    autoanticuerpos, 151*t*
    características clínicas, 158, 162*c*
    clasificación, 159
    morfología, 160*c*, 161*f*
    patogenia, 158, 160*f*
    tubo digestivo, 159-160
  tuberosa, 627*t*, 886
Escorbuto, 332, 379
Escoriación, definición, 890*t*
«Escritores de cromatina», 4
Escroto
  neoplasias, 692
  trastornos, 692-697
Esferocitosis hereditaria, 444-445, 453
  características clínicas, 445
  morfología, 444*c*-445*c*, 445*f*
  patogenia, 444-445, 444*f*
  tratamiento, 445
Esfingomielina, 8
Esofagitis
  cándida, 535
  eosinófila, 594-595, 594*f*
  esófago de Barrett, 595-596, 595*f*
  infecciosa, 592-593
  laceraciones, 591, 593*f*
  lesión mucosa, 591-592
  reflujo, 593-594
  víricas, 593, 593*f*
Esófago, 309*t*
  enfermedades
    obstructivas, 590-591
      obstrucción
        funcional, 591
        mecánica, 590-591
    y trastornos, 590-597, 597*c*
      acalasia, 591
      esofagitis, 591-596, 593*f*-594*f*
    vasculares
      ectopia, 591
      varices esofágicas, 591, 592*f*
  tumores, 596-597
    adenocarcinoma, 596, 596*f*
    carcinoma epidermoide, 596-597, 597*f*
Especies reactivas del oxígeno (ERO), 301-302
  en la diabetes prolongada, 783
  eliminación, 43-45, 44*f*, 44*t*
  generación y papel, 44*f*
  en la inflamación aguda, 68
  en la lesión
    celular, 44*t*
    por isquemia-reperfusión, 43
  en la radiación ionizante, 321
  en el shock séptico, 116-117
Espectrometría de masas, 347
Esperanza de vida y dieta, 338
Espina bífida oculta, 860-861
Esplenomegalia, 441, 493
  clasificación, 492
  congestiva, 402
  crónica, 492
  en la drepanocitosis, 446
  en la esferocitosis hereditaria, 444*c*-445*c*, 445
  en el paludismo, 453
  en la talasemia, 450
Espondilitis
  anquilosante, 148*t*, 822
  tuberculosa, 807-808
Espondiloartropatías
  características clínicas, 822
  manifestaciones, 822
  seronegativas, 822
Espongiosis, 890*t*, 891
Esprúe tropical, 613-614
Esqueleto
  enfermedades, 800
  metástasis, 816
Esquistosomiasis, 650
Estadificación de los cánceres sólidos, 237, 237*c*
Estado(s)
  asmático, 505
  de hipermetabolismo en las quemaduras, 319
  inflamatorios y cáncer, 199, 199*t*
  nutricional y reparación tisular, 93
Estallido respiratorio, 68
Estasis, en la inflamación aguda, 60-61
Estatinas
  en la ateroesclerosis, 371
  para reducir el colesterol plasmático, 250
Esteatofibrosis, 652*f*, 653
Esteatohepatitis, 653
Esteatosis
  por alcohol, 654*f*
  en la fibrosis quística, 252-253
  hepática, 252-253, 652-654, 652*f*
  morfología, 652
  no alcohólica, 655
  y riesgo de malignización, 669
Estenosis
  aórtica
    calcificada, 423-424
    frecuencia, 403*t*
  ateroesclerótica, 376-377, 377*f*
  en la cardiopatía valvular, 422-423
  esofágica, 590-591
  valvular, en la cardiopatía reumática, 425
Esteroides, 749
  y cáncer, 337
  y reparación tisular, 93
Estómago
  anatomía, 598
  enfermedades y trastornos, 598-607
  gastropatía y gastritis, 598-599
    gastritis crónica, 599-601
    morfología, 599*c*
    patogenia, 598-599, 598*f*
    uso del término, 598
  neoplasias, 607*c*
    adenocarcinoma gástrico, 604-605
    linfoma, 605
    pólipos gástricos, 603-604
    tumor
      del estroma gastrointestinal, 606-607
      neuroendocrino (carcinoide), 605-606, 606*f*
Estrés
  adaptaciones celulares, 48-51, 51*c*
    atrofia, 50, 50*f*
    hiperplasia, 49-50
    hipertrofia, 48-49, 48*f*-49*f*
    metaplasia, 50-51
  oxidativo, 43
    eliminación de las especies reactivas del oxígeno, 43-45, 44*f*, 44*t*
    en el enfisema, 500, 500*f*
    en la lesión celular, 48*c*
      causada por las ERO, 45
Estrías grasas, en la ateroesclerosis, 374, 375*f*
Estrógenos
  no contrarrestados, 723
  reacciones adversas, 313-314
Estroma, 190
Estudios
  en gemelos, sobre el desarrollo de diabetes, 776
  pangenómicos, 293
    psoriasis, 892
    resultados, 296
Etanol
  absorción, 310
  efectos
    sobre el SNC, 874
    tóxicos, 310-311
  lesión causadas, 310
  metabolismo, 310, 311*f*, 312*c*
Etiología, definición, 31
Etnia y cáncer de mama, 741
Eucromatina, 3-4, 3*f*
Evolución genética, en la carcinogenia, 204
Ewing, sarcoma, 812-813
  curso clínico, 813
  incidencia, 813
  morfología, 813*c*, 813*f*
  patogenia, 813
Exocitosis, proceso, 9-10, 10*f*
Exóstosis, 810
Exotoxinas, bacteriana, 354, 355*f*
Exposición
  ambiental
    en cáncer de mama, 742
    en desarrollo
      del cáncer, 323
      de las enfermedades alérgicas, 137
    susceptibilidad, 2
  a las hormonas sexuales, y adenoma hepático, 669
  a nicotina, malformaciones, 275-276
  profesional
    y desarrollo de cáncer, 323
    enfermedades humanas, 306-308, 307*t*
«Éxtasis» (MDMA), 317
Exudación, definición, 60
Exudados
  definición, 60
  formación, 61*f*

F
Factor(es)
  acelerador de la degradación (DAF), 77
  activador de las plaquetas (PAF)
    como mediadores de la inflamación, 77-78, 77*t*
    en la ECN, 279-280
  de la coagulación, 106*c*
  de crecimiento
    en la angiogenia, 91
    derivado de las plaquetas (PDGF), 20, 75*f*
    en la diabetes prolongada, 783
    endotelial vascular (VEGF), 20
      en la angiogenia, 220, 220*c*
      en la diabetes de larga evolución, 783
      en la miocardiopatía periparto, 431
    epidérmico (EGF), 20
    en estado estacionario, 19-21
    de fibroblastos (FGF), 20
      básicos (bFGF), en la angiogenia, 220, 220*c*
    de hepatocitos (HGF), 20
    papel fundamental, 19
    parecido
      a la insulina 1 (IGF1), 753
      a la insulina 2 (IGF2), en el tumor de Wilms, 289
    proliferación y celular, 88
    transformador α (TFG-α), 20
    transformador β (TGF-β), 20-21
      asociado a poliposis juvenil, 626*c*, 628*f*
      en la fibrosis, 94
      en la reparación tisular, 91
  epigenéticos, 3-4
  estimulantes de las colonias, 27, 130
  geográficos, y cáncer de mama, 741
  inductor de la proteólisis, en pacientes con cáncer, 236
  maternos, en la limitación del crecimiento fetal, 278
  modificadores de las histonas, 4
  de necrosis tumoral (TNF), 73-74, 75*f*
    en la inflamación, 74*t*
    en el SDRA, 496
  nefrítico C3 (C3NeF), 560
  pronósticos en los cánceres de colon, 633, 634*f*
  de transcripción
    E2F, liberación, 210, 211*c*
    en la morfogenia cardíaca, 404
    SNAIL, 223
    TWIST, 223
Factor X, conversión a factor Xa, 103-104, 104*f*
Fagocitos, maduración de mononucleares, 82, 82*f*
Fagocitosis, 13, 14*f*
  en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
  en la inflamación aguda, 67, 67*f*
  resistencia microbiana, 356
  en el sistema del complemento, 76, 76*f*
Fallot, tetralogía, 406-407, 406*f*
  características
    cardinales, 406
    clínicas, 407
  frecuencia, 403*t*
  morfología, 406*c*-407*c*
Falopio, trompas
  adenocarcinomas, 726-727
  inflamación, 726, 727*f*
Familia del factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1), 42
Familiar, uso del término, 243-244
Fanconi, anemia, 227, 227*c*-228*c*
Fármacos
  antiinflamatorios, 58
  antineoplásicos, 312, 317*c*
  reacciones adversas, 312-314
    ácido acetilsalicílico, 314
    anticonceptivos orales, 314
    estrógenos exógenos, 313-314
    paracetamol, 314
  teratogénicos, 275-276
  toxicología, 301-302
Fasciculaciones, en la ELA, 880-881
Fascitis nodular
  definición, 828
  morfología, 828*c*, 829*f*
FBN1, gen, 247, 247*c*
Fenestraciones (agujeros), en las CE, 363
Fenilcetonuria (FCU), 254
  alteración bioquímica, 254, 255*f*
  características clínicas, 254, 255*c*
  variantes, 254-255, 255*f*
Fenotipo
  diversidad, 3
  de hipermetilación de los islotes CpG (CIMP), 632
Feocromocitoma
  descrito, 795
  diagnóstico de malignidad, 795
  manifestaciones clínicas, 793-794
  morfología, 793*c*-794*c*, 794*f*
  «regla de los 10», 795
Feto. *Véase también* Malformaciones congénitas
  efectos de la cocaína, 315
  infecciones, 277
Fibras de asbestos, 511
Fibrilación
  auricular, 402, 420
  ventricular, 419-420
Fibrilina-1, 247
Fibrinógeno, 86-87
Fibroadenoma de mama, 191, 194, 194*f*
Fibroides uterinos, 725
Fibroma no osificante (FNO), 814-815, 815*f*-816*f*
Fibromatosis
  agresivas, 94
  morfología, 829*c*, 829*f*
  profunda, 829
  superficial, 828-829

booksmedicos.org

Fibronectina, 23-24, 24*f*
Fibroplasia retrolental, patogenia, 279
Fibrosarcoma, denominación, 190-191
Fibrosis
  endomiocárdica, 433-434
  en la esclerosis sistémica, 159, 161*f*, 162*c*
  idiopática retroperitoneal, 162
  inducida por radiación, 321-322, 321*f*
  masiva progresiva (FMP), 509, 512*c*
  mecanismos, 95*f*
  morfología, 92*c*, 92*f*
  en los órganos parenquimatosos, 94-95, 95*f*
  en panal, 507-508
  pancreática, en la hemocromatosis, 657
  pulmonar, 58
    idiopática (FPI), 507-508
      características clínicas, 508
      mecanismos patógenos propuestos, 507*f*
      morfología, 507*c*-508*c*, 508*f*
      patogenia, 507, 507*f*
    reacción inflamatoria, 59*t*
  quística (FQ), 12, 250-251
    asociada a diarrea por mala absorción, 612
    bronquiectasias en pacientes, 506, 506*f*
    cambios pulmonares, 252-253, 253*f*
    curso clínico, 252*f*, 253-254
    incidencia, 251
    morfología, 252*c*-253*c*, 252*f*
    patogenia, 251-252, 251*f*
    proteínas mal plegadas, 46*t*
    tratamiento de las complicaciones, 253-254
  retroperitoneal, en la estenosis ureteral, 702
Fiebre
  entérica (tifoidea), 615*t*
  exantemática de las Montañas Rocosas, 343-344
  prostaglandinas, 73
  respuesta de fase aguda, 86-87
  reumática, 139*t*
    aguda, 425
    diagnóstico, 426
  tifoidea, 618
Filamentos intermedios del citoesqueleto, 11
Filtrado glomerular (FG), 549
  enfermedades y trastornos, 552-563, 552*t*
    enfermedad de cambios mínimos, 555-556, 556*t*-557*t*
    glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 556-557, 556*t*
    glomerulonefritis
      aguda postinfecciosa (postestreptocócica), 556*t*, 560-561
      causadas por inmunocomplejos circulantes, 552-553, 554*f*
        in situ, 553
      mediada por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular, 553*f*, 554
      membranoproliferativa, 556*t*, 559-560
      rápidamente progresiva, 556*t*, 562-563
    glomerulopatía C3, 560
    glomerulopatías causadas por una activación anormal del complemento, 554
    lesiones causadas por anticuerpo, 553*f*
    mecanismos
      inmunitarios, 552
      de la lesión glomerular, 554-555
    mediadores de la lesión inmunitaria, 554
    nefritis hereditarias, 562
    nefropatía
      IgA, 556*t*, 561-562
      membranosa, 556*t*, 557-559
  permeabilidad, 551-552
Fimosis, 691
«Firmas mutacionales», 230
Fisiología de la insulina normal, 774-775
Fístula arteriovenosa (AV), 364
Flebotrombosis, 111, 391
Flexner-Wintersteiner, rosetas, en el retinoblastoma pediátrico, 289, 290*f*
Flúor
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Folato (ácido fólico)
  deficiencia, 333*t*, 456-457
    características clínicas, 457
    causas, 457
    patogenia, 457
  funciones, 333*t*
Formación del exudado pleural, 544
Formas de vida y adenocarcinoma colorrectal, 627-628
Fosfatidilinositol, 8
Fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), 232
Fosfatidilserina, 8
Fosfolípidos, organización, 8
Fosforilación oxidativa, 13
Fositas revestidas por clatrina, 10-11
FOXP3, gen, mutaciones, 145
Fracturas
  cicatrización, 805-806, 805*f*
  definición, 805
  tipos, 805
Framingham Heart Study, 370, 421
Frank-Starling, mecanismo, en la ICC, 400
Frecuencia cardíaca, en la respuesta de fase aguda, 87
Friedreich, ataxia, 880
Fuga del gas isocianato de metilo, en Bhopal (India), 299
Fukushima, escape nuclear, 299
Fumadores
  número, 308
  supervivencia, 308, 308*f*
Función plaquetaria, pruebas, 487

G
Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), 255
Galactosemia, 255
  características clínicas, 255
  limitaciones dietéticas, 255
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), 474
Gangliogliomas, 884
Ganglión, 826
Ganglioneuroblastomas, 287
Ganglioneuromas, 287, 287*f*
Ganglio(s) linfático(s), 128
  centinela, 196
  histología, 129*f*
  en la infección por el VIH, 182
  morfología, 129*f*
  en la sarcoidosis, 513
Gangliosidosis, 256-257, 257*t*, 258*f*
Gangrena, en diabéticos, 783
Gardner, síndrome, 629-630
Gases con efecto invernadero, 300
Gasto cardíaco
  reducido, 99, 99*f*
  en la regulación de la presión arterial, 364-365, 365*f*
Gastrectomía y deficiencia de vitamina B_{12}, 457-458
Gastrinomas, 784
  características clínicas, 785-786
  morfología, 784*c*
Gastritis
  aguda erosiva hemorrágica, 599
  autoinmunitaria, 600-601
    características, 601*t*
    clínicas, 601
    morfología, 601*c*
    patogenia, 601
  crónica, 603*c*
    asociada a *Helicobacter pylori*, 599-600, 601*t*
    complicaciones, 601-603
      atrofia mucosa y metaplasia intestinal, 603
      displasia, 603
    enfermedad ulcerosa péptica, 601-603
    gastritis autoinmunitaria, 600-601
  en displasia crónica, 603*c*
  por *Helicobacter pylori*, 599-600
    características clínicas, 600
    epidemiología, 600
    morfología, 600*c*, 601*f*
    patogenia, 600
    secreción y enfermedad ulcerosa péptica, 600
  susceptibilidad de los ancianos, 599
Gastroenteritis y cambio climático, 300
Gaucher, enfermedad, 257*t*, 258-260
  aspecto citoplásmico patognomónico, 257, 259*f*
  etiología, 258-259
  tratamientos, 259
  variantes, 259
Gen(es). *Véanse también genes específicos*
  del cáncer, 200, 201*t*
    clases funcionales, 200
    definición, 200
  de la cinasa del linfoma anaplásico *(ALK)*, y predisposición familiar al neuroblastoma, 286
  que codifican proteínas, 1
  diabetógenos, 776
  de la distrofina, 843
  de la leptina, mutaciones, 336
  de la malformación cavernosa cerebral (MCC), 285
  mitocondriales, enfermedades causadas por mutaciones, 271
  modificadores, 245-246
  de la obesidad, 334
  de la poliposis adenomatosa de colon *(APC)*, 213, 214*f*, 629-630
  receptor
    α del ácido retinoico *(RARA)*, 479
    sensor de calcio *CASR*, en hiperparatiroidismo primario, 770
  regulador(es)
    de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística *(CFTR)*, 251-252, 254
    de las interacciones entre las células tumorales y del huésped, 200
  del retinoblastoma (RB)
    ciclo celular, 209-210, 210*f*
    descubrimiento, 208-210, 209*f*-210*f*, 211*c*
    efectos antiproliferativos, 211
    importancia, 209-210
    patogenia, 208-209, 209*f*
    riesgo de desarrollar, 209
  «saltarines», 2
  del síndrome de la α-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATRX), en mutaciones de IDH, 882
  supresores de tumores, 200. *Véase también* Gen del retinoblastoma
    BRCA1, 741, 742*f*
    BRCA2, 741, 742*f*
    descubrimiento, 208-209
    e hipermetilación de las secuencias promotoras, 203
    productos, 208
    señales anticrecimiento, 208
    SMAD4, en cáncer pancreático, 687, 687*f*
    von Hippel-Lindau (VHL), 685-686
  de talla baja *(SHOX)*, secuencia homeótica, 268
Generaciones e incidencia de cáncer, 198
Genética
  de la ateroesclerosis, 370-371
  del cáncer de mama, 741-742, 742*f*
Genoma
  humano
    ADN no codificante, 1-3
    y edición génica, 5-6, 6*f*
    micro-ARN, 4-5
    organización de las histonas, 3-4, 3*f*
    regulación, 4
    secuenciación, 1
    secuencias que no codifican proteínas, 2, 2*f*
  del virus de la hepatitis B (VHB), proteínas codificadas, 644
Germinomas, 693-694
Ghon, complejo, en la tuberculosis primaria, 528, 528*f*
Giardia lamblia, 620
  transmisión, 345
  en el tubo digestivo, 350
Gigantismo, 753
Gilbert, síndrome, 661
Ginecomastia, en la enfermedad mamaria, 737
Gingivitis, 584
GIST. *Véase* Tumor del estroma gastrointestinal
Glándula(s)
  lagrimales
    en la sarcoidosis, 513
    en el síndrome de Sjögren, 158
  paratiroideas, 769-771
    adenoma, 770, 770*f*, 773*f*
    alteraciones, 769
    carcinoma, 770
    función, 769
    hiperparatiroidismo, 769-771
    hiperplasia, 770
    hipoparatiroidismo, 772-784
  prostática
    carcinoma, 699-701, 701*c*
      características clínicas, 700-701
      detección selectiva, 699
      morfología, 700*c*, 700*f*-701*f*
      patogenia, 699-700
      tratamientos, 701
    hiperplasia prostática benigna, 698
    regiones de biología definida, 697-701, 697*f*
  salivales, 587
    enfermedades y trastornos
      sialoadenitis, 588, 588*f*
      xerostomía, 587-588
    neoplasias, 588-589, 588*t*
      adenoma pleomorfo, 589
      carcinoma mucoepidermoide, 589
      incidencia, 588-589
    en el síndrome de Sjögren, 158
  suprarrenales, 786
Gleason, sistema, para gradar el cáncer de próstata, 700
Glioblastoma
  aspecto histológico, 882, 882*f*
  vías oncógenas, 882
Gliomas, 881
  astrocitomas difusos, 881
  clasificación, 881
  estudios genéticos, 882
  e integridad de los telómeros, 882
  de la línea media, 882-883
  oligodendroglioma, 881-882
  patogenia, 882-883
Glomangiomas, 394
Glomérulo
  estructuras básicas, 550-552, 551*f*-552*f*
  obliteración, 573, 573*f*
  trastornos que afectan, 550-552
Glomeruloesclerosis
  alteraciones maladaptativas, 555
  focal y segmentaria (GSFS), 556-557, 556*t*
    curso clínico, 557
    morfología, 557*c*, 558*f*
    patogenia, 556-557
    trastornos, 556
  nodular, en la diabetes de larga evolución, 781*f*-782*f*, 783
Glomerulonefritis (GN), 141, 141*t*, 550
  asociadas a síndrome nefrítico, 564
  causadas por inmunocomplejos circulantes, 552-553, 554*f*
    formados *in situ*, 553
  crónica, 573, 573*f*
  mediada por anticuerpos, 555
    anti-MBG, 553*f*, 554
  membranoproliferativa (GNMP), 552-553, 556*t*, 559-560
    curso clínico, 559-560
    morfología, 559*c*, 559*f*
    patogenia, 559
    tipos, 559, 559*f*
  necrosante, 388
  pauciinmunitaria, 556*t*
  postinfecciosa aguda, 556*t*, 560-561
    curso clínico, 561
    morfología, 560*c*, 561*f*
    patogenia, 560
  rápidamente progresiva (GNRP), 550, 562
    curso clínico, 563
    enfermedades, 564
    morfología, 563*c*, 563*f*
    patogenia, 562-563
  reacción inflamatoria, 59*t*
  con semilunas, 338, 553*f*, 554, 562-563, 563*f*
    mediada
      por anticuerpos anti-MBG, 562-563
      por inmunocomplejos, 563
    de tipo pauciinmunitaria, 563

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Glomerulopatía(s), 552, 552*t*
  colapsante, 557
  en el LES, 154
  primarias, 552, 552*t*
    mayores, 555, 556*t*
  secundarias, 552, 552*t*
Glomerulopatía C3, 560
  curso clínico, 560
  morfología, 560*c*
  patogenia, 560
Glucagón, efectos sobre la glucosa, 775-776
Glucocorticoides
  y atrofia muscular, 841
  en la remodelación ósea, 799
  y reparación tisular, 93
Glucógeno
  depósito anormal, 54*c*
  papel en la lesión celular, 52
Glucogenosis, 261*c*
  etiología, 260
  formas, 260, 261*t*
Glucolípidos, 8
Glucólisis aeróbica, 15, 214
Glucoproteínas
  adhesivas, 23-24, 24*f*
  VIH, 175
GN. *Véase* Glomerulonefritis
GNAS, gen, 751-752, 756*t*
Golgi, aparato
  glucosilación de las proteínas, 12-13
  proteínas, 6, 7*f*
Golpe de calor, 319
Gomori, tinción de plata metenamina, 895
Gonadotropina coriónica humana (hCG), 733
Gonorrea, 705*t*, 708-709, 709*c*
  características clínicas, 709
  diagnóstico, 709
  infección diseminada, 709
  morfología, 708*c*, 708*f*
  en la mujer, 709
  transmisión, 708-709
Goodpasture, síndrome, 139*t*, 519, 554, 556*t*, 562-563
Gota, 823
  características, 823
  curso clínico, 824-825
  enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, 825
  morfología, 824*c*, 825*f*
  patogenia, 823-824, 824*f*
  primaria, 824
  sintomática, 824
  tratamiento, 825
Granulación exuberante, 94
Granuloma(s), 142, 144*f*
  de la cavidad oral, 585, 585*f*
  en la(s) enfermedad(es)
    de Crohn, 623-624
    inflamatorias de mecanismo inmunitario, 85
  eosinófilo, 485
  formación, 85
  inguinal, 711*c*
    incidencia, 711
    morfología, 711*c*
  inmunitario, 85
  necrosante estrellado irregular, 462
  piógenos, 392-393, 393*f*
  en la sarcoidosis, 513, 513*f*
  tipos, 85
  tuberculosos, 85, 85*f*
Granulomatosis
  alérgica, 389
  con polivasculitis (GPA), 388
    características, 388
      clínicas, 388-389
    manifestaciones pulmonares, 519
    morfología, 388*c*, 388*f*
    tratamiento, 388-389
Grasa
  y cáncer de colon, 338
  células madre mesenquimatosas, 28
  en la dieta norteamericana, 337-338
  exceso, 334-337
Graves
  enfermedad (hipertiroidismo), 139*t*, 756-757, 761*c*-762*c*
    hallazgos analíticos, 761
    en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
    incidencia, 760
    manifestaciones, 760
      clínicas, 761
    morfología, 761*c*, 761*f*
    patogenia, 760-761
  oftalmopatía, 760
Gray (Gy), uso del término, 320
Grelina, 336
Gripe, 341
  aviar, 524
Guillain-Barré, síndrome, 837*t*, 838
Gull, enfermedad, 757
Gusanos. *Véase* Helmintos

H
Habón(es). *Véase también* Urticaria («habones»)
  definición, 890*t*
HACEK, grupo (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella*), en la EI, 427
Haemophilus influenzae, 521
Halogenación en la inflamación aguda, 68
Hamartoma
  cortical, 887
  de la lactancia y la infancia, 285
  SNC, 887
  uso del término, 191
Hand-Schüller-Christian, tríada, 485
HapMap, proyecto, 295-296
Harrison, surco, 331
Hashimoto, tiroiditis, 758-761
  características clínicas, 758
  genética, 758
  morfología, 758*c*-759*c*, 759*f*
  patogenia, 758-759, 759*f*
Hassall, corpúsculos, 169*c*
HBP. *Véase* Hiperplasia benigna de próstata
Heces, salida de microbios, 352
Helicobacter pylori
  y carcinogenia, 604
  clasificación como carcinógeno, 234-235, 235*c*
HELLP, síndrome, 735
Helmintos, 345
  características, 342*t*, 345
  grupos, 345
  en el tubo digestivo, 350
Hemangioblastoma capilar cerebeloso, 887*c*
Hemangioendoteliomas, 395-396
Hemangiomas
  capilares, 392, 393*f*
  características, 392-393
  cavernosos, 393, 393*f*
    hepáticos, 669
  en fresa, 392
  juveniles, 392
  pediátricos, 285, 285*f*
Hemartros, 490
Hematoceles, 692
Hematopoyesis
  extramedular, 442, 481-482
  en la LMC, 481-482
Hematosálpinx, 732
Hematoxilina en el LES, 156-157
Hematuria en la poliquistosis renal, 574-575
Hemianopsia bitemporal, 750
Hemocromatosis, 656
  características clínicas, 657
  diagnóstico, 657
  morfología, 657*c*, 657*f*
  patogenia, 656-657
  secundaria, 442-443
Hemoderivados, 491
Hemofilia, 492
Hemofilia A, 489-491
  características clínicas, 490
  prevalencia, 490
  tratamiento, 490
Hemofilia B, 489, 491
Hemoglobina
  corpuscular media (HCM), 442, 443*t*
  drepanocítica (HbS), 445-446
Hemoglobinopatías, 445
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), 172
  complicaciones, 451
  genética, 451
Hemólisis, 442
  extravascular, 443-444
  intravascular, 444
  traumática, 452
Hemopericardio, 436
Hemorragia, 97, 100-101, 443
  definición, 100
  intracerebral, 100-101, 101*f*
  intracraneal
    angiopatía amiloidea cerebral, 855
    hemorragia parenquimatosa cerebral, 854, 855*f*
    morfología, 855*c*
  manifestaciones, 100-101
  riesgo, 100
  significado clínico, 101
  uterina anormal, 722-723, 722*t*
Hemorroidectomía, 610
Hemorroides, 610
  patogenia, 610
Hemosiderina
  en la congestión pulmonar crónica, 97*c*-98*c*
  en la hemocromatosis, 657
  papel en la lesión celular, 52-53, 53*f*
Hemosiderosis en la talasemia, 449*f*, 450
Hemostasia, 101-112
  cascada de la coagulación, 103-105, 104*f*
  definición, 97, 101
  endotelio, 107*f*
  inadecuada, 97
  normal, 101-106, 102*f*
  plaquetas, 102*f*, 103*c*
Hemotórax, 544
Hepatectomía parcial, proliferación de hepatocitos, 89
Hepatitis, 650*c*
  aguda, 650*c*
    viral, 357*f*
  alcohólica, 654
  autoinmunitaria, 651
    características clínico-patológicas, 651
    definición, 651
    morfología, 651*c*
    presentación clínica, 651
    tipos, 651
  crónica, 648, 650*c*
  neonatal, 662
    características morfológicas, 663*c*, 663*f*
    en la deficiencia de α_1-antitripsina, 659
  viral, 642-648, 650*c*
    aguda, 649, 649*f*
    biopsia hepática, 649-650, 650*f*
    crónica, 649, 649*f*-650*f*
    morfología, 648*c*-650*c*
    síndromes clínico-patológicos, 648
      estado de portador, 648
      hepatitis crónica, 648
      infección
        asintomática aguda con recuperación, 648
        sintomática aguda con recuperación, 648
      insuficiencia hepática fulminante, 648
      VIH y hepatitis crónica viral, 648
    virus
      de la hepatitis A, 642-643
      de la hepatitis B, 643-645
      de la hepatitis C, 645-647
      de la hepatitis D, 647
      de la hepatitis E, 647-648
Hepatocarcinoma, etiología, 234
Hepatocitos, 637
  «abombados», 653, 653*f*
  degeneración plumosa de los periportales, 662
  en la enfermedad de hígado graso, 653*f*
  necrosis, 638, 638*f*
  regeneración de pérdidas, 639
  «en vidrio esmerilado», 649-650, 650*f*
Hepatolitiasis
Hepatoma, 669
Hepatomegalia, congestiva, 402
Hepatopatía, 638-642
  alcohólica, 640, 655*c*
    características clínicas, 654-655
    estadística, 653-655
    morfología, 654*f*
    patogenia, 653-654
    tratamiento, 655
  crónica, 638
    con cirrosis, 641-642
    reacciones tubulares, 641
  grasa no alcohólica (HGNA), 336-337, 640, 652, 655, 656*c*
    características clínicas, 655, 656*f*
    evolución natural, 656*f*
    patogenia, 655
    pediátrica, 655
  e insuficiencia hepática, 639-642
  y mecanismos de lesión y reparación, 638-639
  metabólica hereditaria, 656-659, 659*c*
    deficiencia de α_1-antitripsina, 658-659
    enfermedad de Wilson, 657-658
    hemocromatosis, 656-657
  reacciones inmunitarias, 639
  trastornos infecciosos
    bacterianos, 650
    fúngicos, 650
    por helmintos, 650
    parasitarios, 650
  valoración analítica, 638, 638*t*
Hepcidina
  en la anemia por déficit de hierro, 455
  en la respuesta de fase aguda, 86-87
HER2, gen, en el cáncer de mama, 741-742
Herencia en el cáncer de próstata, 700
Herida por punción, 317-318
Hering, canales, 89, 637
Hernias
  abdominal, 609
  de hiato, 594
  inguinal, 609
Herniación cerebral, 852*c*
  tipos, 851, 852*f*
Heroína, uso
  efectos adversos, 316
  prevalencia, 316
Herpes
  genital, 711-712
  zóster, 867
Heterocromatina, 3-4, 3*f*
Heterogeneidad genética, 245
Heterotopia de la lactancia y la infancia, 285
HFE, gen, 656-657
HGF. *Véase* Factor de crecimiento de hepatocitos
Hialuronano, 23, 23*f*
Hibridación
  fluorescente *in situ* (FISH), para las alteraciones en el número de copias, 292-293, 293*f*
  genómica
    basada en matrices, 293, 294*f*
    comparada (CGH), 292
      en matrices (aCGH), 293
Hidrocarburos policíclicos, 229, 229*t*, 309
  como carcinógeno, 229*t*
  exposición, 307
Hidrocefalia, 851, 851*f*, 852*c*
  definición, 851
  en infancia, 851, 851*f*
Hidrocele, 692
Hidromielia, 862
Hidronefrosis, 577-578
  bilateral, 577
  causas, 577
  curso clínico, 577-578
  morfología, 577*c*, 578*f*

booksmedicos.org

patogenia, 577
del riñón, 578*f*
Hidropericardio, 98
Hidroperitoneo, 98
Hidropesía
fetal, 285*c*
en la anemia fetal, 283
causas, 282-283, 282*t*, 285*c*
curso clínico, 284
morfología, 282*f*, 284*c*
presentación clínica, 282*f*
inmunitaria, 283
no inmunitaria, 283-284, 283*f*
Hidrotórax, 98, 544
Hidrouréter, 577
Hidroxiurea en la drepanocitosis, 447
Hierro
en la dieta occidental, 455
funciones, 333*t*
en la hemocromatosis, 656
síndrome por deficiencia, 333*t*
Hígado
en el alcoholismo crónico, 311
amiloidosis, 186
anatomía, 637
cáncer metastásico, 195, 195*f*
en la fibrosis quística, 252-253
hiperplasia nodular focal, 668, 668*c*-669*c*, 668*f*
en el *kwashiorkor*, 326
masas hepáticas, 668
metabolismo de la bilirrubina, 659
modelo lobulillar, 637, 638*f*
neoplasias
benignas, 669
adenomas hepatocelulares, 669
hemangiomas cavernosos, 669
malignas
carcinoma hepatocelular, 669
colangiocarcinoma, 671
en nuez moscada, 97*c*-98*c*, 98*f*, 402, 667
regeneración, 89
tisular, 88-89
resistencia al infarto, 115
en la sarcoidosis, 513
tumores, 672*c*
Higiene oral, 584
Hiperacidez gástrica, 602
Hiperaldosteronismo, 787-788
características clínicas, 788-789
causas, 790, 791*f*
morfología, 789*c*
primaria, 790
secundaria, 99, 790
tratamiento, 790
Hiperbilirrubinemia
hereditaria, 661
secundaria a la hemólisis inmunitaria, 284, 284*f*
Hipercalcemia
causas, 53, 770, 773*t*
en el mieloma múltiple, 473
Hipercoagulabilidad
definición, 108
primaria (hereditaria), 108-109, 108*t*
secundaria (adquirida), 108*t*, 109
síndromes paraneoplásicos, 236
Hipercolesterolemia
en aterogenia, 373-374
familiar, 246, 248
y metabolismo normal del colesterol, 248-249, 249*f*-250*f*
mutaciones que producen, 249-250
patogenia, 249-250, 249*f*-250*f*
proteínas mal plegadas, 46*t*
Hipercortisolismo, 788*c*
Hiperemia, 97
mecanismos, 97
morfología, 97*c*-98*c*
Hiperestrogenemia en la cirrosis, 641
Hiperfosfatemia, 771
Hipergastrinemia, 600-601
Hiperglucemia
en la diabetes mellitus, 772
efectos sobre el SNC, 873
en embarazo, 783
Hiperhomocisteinemia en la ateroesclerosis, 372
Hiperinsuflación obstructiva, 501
Hiperinsulinemia y obesidad, 336
Hiperlipidemia
en la ateroesclerosis, 371
génesis, 550
Hipermutación somática, 465
Hiperparatiroidismo, 769-771, 771*c*, 803
curso clínico, 803
descrito, 802
morfología, 803*c*, 803*f*
patogenia, 802-803
primario, 769-771
cambios morfológicos, 769*c*-770*c*, 770*f*, 773*f*
características clínicas, 771
causas, 769
patogenia, 770-771
y secundario, 803
secundario, 771
características clínicas, 771-772
causas, 771
morfología, 771*c*
terciario, 771
Hiperpituitarismo, 750-751, 753*c*
Hiperplasia, 51*c*
adenomatosa atípica (HAA), 539, 540*f*
benigna de próstata (HBP), 698, 699*c*
características clínicas, 698-699
morfología, 698*c*, 698*f*-699*f*
tratamiento, 698-699
centros germinales de células B, 181
control, 50
endometrial, 724*c*
categorías, 723, 723*f*
causas, 723
epidérmica, 895
fibromuscular intimal, 369
fisiológica, 49-50
folicular, morfología, 462
de la glándula parótida, en el síndrome de Sjögren, 158
nodular focal, 668, 668*c*-669*c*, 668*f*
paracortical, morfología, 462-463
patológica, 49-50
en respuesta celular al estrés, 49
seudoepiteliomatosa, 711
suprarrenal congénita (HSC), 790
defectos enzimáticos, 790
manifestaciones clínicas, 791
morfología, 789*c*
en neonatos, 791
tratamiento, 791
Hiperpotasemia en la insuficiencia corticosuprarrenal, 793-794
Hiperprolactinemia, 753
Hiperqueratosis, definición, 890*t*
Hipersensibilidad de tipo tardío (HT), 142, 144*f*
Hipertensión, 364, 366-367, 367*c*-368*c*
en el alcoholismo crónico, 312
en los aneurismas aórticos, 379
en las arterias, 362
en la ateroesclerosis, 371
complicaciones, 420-421
diagnóstico, 366
y dietas, 338
en el embarazo, 735
epidemiología, 366-367
esencial, 366-367
maligna, 367, 570-572
curso clínico, 570-571
manifestaciones renales, 570
morfología, 570*c*, 571*f*
patogenia, 570
mecanismos, 367
y obesidad, 334
patogenia, 367, 367*t*
portal, 402
en la cirrosis, 641
consecuencias clínicas, 642*f*
en la insuficiencia hepática, 640
pulmonar (HP), 367*c*-368*c*, 368*f*
base genética, 518
características clínicas, 518
clasificación, 517
en el enfisema, 501
en la insuficiencia cardíaca, 402
morfología, 518*c*, 518*f*
patogenia, 517-518
pulmonar, 367*c*-368*c*, 368*f*
en el síndrome de Cushing, 789
tipos, 367*t*
Hipertermia, 319
maligna, 319
Hipertiroidismo, 755-768. *Véanse también* Graves, enfermedad (hipertiroidismo); Tirotoxicosis
apático, 757
bocio multinodular, 762
diagnóstico, 757
Hipertrigliceridemia y obesidad, 336
Hipertrofia, 51*c*
en la adaptación al estrés, 48-49, 48*f*-49*f*
en los cambios degenerativos, 49
cardíaca, 48-49, 49*f*
adaptación celular, 48-49, 49*f*
Hiperuricemia, 823
Hipoalbuminemia, 550
en el *kwashiorkor*, 325, 325*f*
en el síndrome nefrótico, 550
Hipocalcemia y vitamina D, 329
deficiencia, 330
Hipocromía en la talasemia, 449-450
Hipófisis
alteraciones genéticas en los tumores, 756*t*
anterior, 750
adenomas
corticótropos, 753-754
lactótropos, 753-754
somatótropos, 753
arquitectura normal, 750*f*
hipofunción, 754
hormonas liberadas, 750, 751*f*
neoplasias, 754
enfermedades, 750
hiperpituitarismo, 753*c*
síntomas y signos, 750
posterior, 755
Hipofosfatemia, 329
Hipoglucemia, efectos sobre el SNC, 873
Hiponatremia en la insuficiencia corticosuprarrenal, 793-794
Hipoparatiroidismo, 772-784
causas, 771
manifestaciones clínicas, 772
Hipopituitarismo, 750, 754
causas, 754
manifestaciones clínicas, 755
Hipoplasia
en las malformaciones cardíacas congénitas, 404
del riñón, 578
uso del término, 275
Hipopotasemia en el hiperaldosteronismo primario, 790
Hipoproteinemia en la FQ, 253
Hipospadias, 691
Hiposuprarrenalismo secundario, 793
Hipotensión
efectos, 364
en insuficiencia corticosuprarrenal, 793-794
Hipotermia, 319
Hipótesis
de los dos golpes, 208-209
de la higiene, en epidemiología, 621-622
de respuesta a la lesión, para la ateroesclerosis, 372, 373*f*
Hipotiroidismo, 756-757
bocioso, 762
causas, 757, 770*t*
evaluación de laboratorio, 757-758
manifestaciones clínicas, 757
primario, 757
Hipoxia
en la alteración celular, 48*c*
en la angiogenia, 220, 220*c*
causadas por una alteración celular, 32, 42*f*-43*f*
funcional, 852
y consecuencias morfológicas, 42-43, 43*f*
en la radiación ionizante, 321
Hiroshima, bombardeo
y carcinogenia por radiación, 231
supervivientes, 323
Hirschsprung, enfermedad, 608, 608*f*
morfología, 608*c*, 608*f*
patogenia, 608
Histamina, como mediador de inflamación, 70*t*, 71
Histiocitosis sinusal, morfología, 463-485
Histología, 346
Histoplasma capsulatum, 532, 865
epidemiología, 532-533
morfología, 532, 533*f*
Historia reproductora
y cáncer de mama, 741
y riesgo de cáncer, 198
HNEJ. *Véase* Unión de extremos no homólogos
Hodgkin, linfoma, 463, 476-477, 479-480
características clínicas, 477
celularidad mixta, 475*f*, 476
células RS, 477
clasificación, 465*t*, 477
comparado con el linfoma no hodgkiniano, 476*t*, 477
estadificación clínica, 476*t*, 477
etiología, 476
en los individuos infectados por el VIH, 181
morfología, 474*c*-476*c*, 474*f*
patogenia, 477
de predominio linfocítico, 475*f*, 476
de tipo esclerosis nodular, 475, 475*f*
VEB en la patogenia, 234
Holoprosencefalia, 861
Homans, signo, 391
Homeostasis
en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, 756*f*
de la glucosa, 774-775
proceso, 31-32
y sistema endocrino, 749
Homer-Wright, seudorrosetas, en los neuroblastomas pediátricos, 287, 287*f*
Homocisteína en la trombosis, 109
Hongos
características, 342*t*
definición, 345
endémicos, 345
oportunistas, 345, 345*f*
Hormona(s). *Véanse también hormonas específicas*
antidiurética (ADH), función, 755
categorías, 749
de crecimiento, exceso persistente, 753
en el desarrollo del hueso, 799
estimulante de la tiroides (TSH), 754
intestinales, 336
liposolubles, 749
paratiroidea (PTH), 769
e hipercalcemia, 770, 773*t*
en el remodelado óseo, 799
peptídicas, 749
tiroidea, secreción, 755, 756*f*
Horner, síndrome, 540
Hueso(s)
enfermedad de Paget, 803-805
estructura y función, 797-799
células, 797-798
desarrollo, 798-799, 799*f*
huesos planos, 798-799
matriz, 797, 798*f*
fracturas, 805-806
homeostasis, 799
laminar, patrón en mosaico, 804, 804*f*
lesiones que se confunden con neoplasias primarias
displasia fibrosa, 815-816
fibroma no osificante, 814-815, 815*f*-816*f*
malformaciones congénitas, 799-801, 801*c*
acondroplasia, 800
disostosis, 800

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hueso(s) *(cont.)*
displasia, 800
tanatofórica, 800
osteogenia imperfecta, 800
osteopetrosis, 800-801
osteomielitis, 806-808
osteonecrosis, 806
remodelación, 799, 799*f*
trabecular, 805-806
trastornos metabólicos, 801-803, 803*c*
hiperparatiroidismo, 802-803
osteomalacia, 802
osteopenia y osteoporosis, 801-802
raquitismo, 802
tumores, 808-816
clasificación, 808, 808*t*
formadores
de cartílago, 808*t*, 810-812, 817
condroma, 811-812, 811*f*
condrosarcoma, 812
osteocondroma, 810-811
de hueso, 808-810, 808*t*, 817
osteoblastoma, 808
osteoma osteoide, 808
osteosarcoma, 809-810
y lesiones seudotumorales, 817*c*
manifestaciones clínicas, 808
metastásicos, 816
de origen desconocido
quiste óseo aneurismático, 814
sarcoma de Ewing, 812-813
tumor de células gigantes, 813-814
prevalencia, 808
Humo
de la madera, efectos para la salud, 303
de tabaco. *Véase también* Tabaco
carcinógenos específicos de órgano, 309*t*
constituyentes, 308-309, 309*t*
efectos para la salud, 303
exposición al ambiental, 310
sustancias químicas nocivas, 308-309
Huntington, enfermedad (EH), 46-47, 270-271, 879
características, 879
morfología, 879*f*, 880*c*
patogenia, 879-880
Hurler, síndrome, 260. *Véase también* Mucopolisacaridosis
Hürthle, células, 758
adenoma, 763, 764*f*

I
Ictericia
causas, 659, 660*t*
fisiopatología, 660-661
en la hemorragia, 100-101
en la insuficiencia hepática, 639
aguda, 639
neonatal, 661
Ictus
denominación, 852
en la drepanocitosis, 447
IgA en la inmunidad humoral, 132-133, 133*f*
IgE
anticuerpos
helmintos antagonizados, 137
en la hipersensibilidad inmediata, 136, 136*f*
en la inmunidad humoral, 132-133, 133*f*
IgG en la inmunidad humoral, 132-133, 133*f*
IgM en la inmunidad humoral, 132-133, 133*f*
Ileítis retrógrada, 624-625
Íleo meconial en la FQ, 252-253, 252*f*
IM
con elevación del segmento ST (IMEST), 413, 417
sin elevación del segmento ST (IMSEST), 413-414
Impétigo, 894
características clínicas, 894
lesiones, 894, 895*f*
morfología, 894*c*
Impronta genómica, 271-272, 273*c*
Incretinas, 775
Índice(s)
de los eritrocitos, 442, 443*t*
de masa corporal (IMC), 334
Infarto(s), 97, 114-115, 115*c*-116*c*
causas, 114
cerebral(es), 853, 853*f*
embólicos, 853
hemorrágico, 853, 854*f*
no hemorrágico, 853, 854*c*, 854*f*
oclusiones trombóticas que producen, 853
zona límite (de penumbra), 853
clasificación, 114*c*-115*c*, 115*f*
definición, 114
desarrollo, 115
en la drepanocitosis, 446
esplénicos, en la LMC, 481-482
hallazgos histológicos, 114*c*-115*c*, 115*f*
hepático, 666, 666*f*
microscópicos, 414
de miocardio (IM), 97, 409, 411-419
alteraciones electrocardiográficas, 416
aspecto microscópico, 414, 415*f*
características clínicas, 416-417
tras la cicatrización, 414-415
consecuencias y complicaciones, 417-419, 418*f*
en diabéticos, 783
evaluación de laboratorio, 416-417, 417*f*
identificación, 414, 415*f*
infartos
subendocárdicos, 413-414, 413*f*
transmurales, 413, 413*f*
modificación del infarto mediante reperfusión, 415-417, 416*f*
morfología, 414*c*-415*c*, 414*t*
oclusión de la arteria coronaria, 411
patogenia, 410*f*, 411
patrones de infarto, 412-414, 413*f*
placa ateroesclerótica, 376-377
pronóstico a largo plazo, 418-419
respuesta miocárdica a la isquemia, 411-412, 412*f*
«silente», 416
y tabaco, 309
en la policitemia vera, 482
riñón, 115*f*
sépticos, 115
ventricular derecho, tras un IM, 417
Infección(es)
en abuso de opioides, 316
bacterianas
y adherencia a las células huésped, 354
diseminadas, en el sida, 180
de patógenos, 342-344, 344*t*
de la piel, 894
toxinas, 354
de virulencia, 353-354
causadas por inflamación, 59
por citomegalovirus (CMV)
en la esofagitis, 593, 593*f*
isquemia digestiva causada, 610
manifestaciones patológicas, 533
morfología, 534*c*, 534*f*
en el pulmón, 341-342, 342*f*
relacionada con la inmunodepresión, 534
en el SNC, 867
transmisión, 533
por cocos piógenos, 342-344, 344*t*
por duelas hepáticas, 650
por gramnegativos, 342-344, 343*f*, 344*t*
por gripe, 524
por hongos
cutáneas, 894-895
características clínicas, 895
morfología, 895*c*
oportunistas
candidiasis, 535-536, 536*f*
criptococosis, 536
mohos, 537
del SNC, 868
superficial, 345
del tubo digestivo, 350
micobacteriana, 615*t*
por micobacterias no tuberculosas, 532
neonatal por herpes, 712
oportunistas, con el sida, 177
pulmonares, 519-537. *Véase también* Tuberculosis
absceso de pulmón, 525
candidiasis, 535-536
definición, 519-537
fúngicas, 532-533
características clínicas, 532-533
epidemiología, 532-533
morfología, 532*c*, 533*f*
infecciones oportunistas por hongos, 535-537
neumonía(s)
por aspiración, 525
bacterianas, 520-523
crónicas, 525-526
hospitalarias, 524-525
en el huésped inmunodeprimido, 533-535
virales, 523-524
prevención, 519-520
renal, vías, 565*f*
y reparación tisular, 93
respuesta inflamatoria, 357-359, 357*c*, 357*f*
individuos con inmunodeficiencias, 358-359
inflamación
crónica, y cicatrización, 358, 358*f*
mononuclear, y granulomatosis, 357, 357*c*, 357*f*
necrosis tisular, 358
reacción citopático-citoproliferativa, 358
del tracto urinario (ITU), 566
causas, 564-565
factores de riesgo, 565
y urolitiasis, 576
transplacentarias, 277
tuberculosa, inmunidad, 528
por vasculitis secundaria, 384
por virus, 342, 343*t*
de la hepatitis B (VHB)
cronicidad, 645
marcadores séricos, 645*f*
posibles resultados, 643-644, 644*f*
como problema de salud global, 644
de la hepatitis C (VHC)
cronicidad, 646, 647*f*
curso clínico, 646
factores de riesgo, 645
período de incubación, 646
tratamiento, 646-647
de la hepatitis D (VHD)
prevalencia, 647
y vacunación para el VHB, 647
de la hepatitis E (VHE), en las gestantes, 647-648
herpes genital, 705*t*, 711-712
características clínicas, 711-712
diagnóstico de laboratorio, 712
morfología, 711*c*
transmisión, 711
de la inmunodeficiencia humana (VIH)
ciclo vital, 177*c*
clasificación de los CDC, 179, 179*t*
complicaciones, 182
no relacionadas con el sida, 182
curso clínico, 183*f*
diseminación, 174
efectos del tratamiento con fármacos antirretrovirales, 181
enfermedad pulmonar, 537
historia natural, 177, 179*f*, 183*f*
involución linfoide, 182
patogenia, 173-174, 179*f*, 182*c*
afectación del SNC, 177
células inmunitarias no T, 175-177
depleción de linfocitos T, 175-176
período de latencia clínica, 178
progresión hacia el sida, 177, 179-180
síndrome del VIH agudo, 178
lesiones causadas, 353, 353*f*
manifestaciones, 353
del papiloma humano (VPH), 705*t*, 712, 712*c*
alto riesgo, 717-718
de cuello uterino, 717
en inmunodepresión, 181
lesiones precancerosa, 712
posibles consecuencias, 718*f*
zoonóticas, 352
Infertilidad
con criptorquidia, 692
en la fibrosis quística, 252-254
Infiltración
neutrófila, en el hígado graso, 653
de los tumores, 194-195, 195*f*
Inflamación
aguda, 57-58, 59*t*
activación de leucocitos, 66-67, 66*f*
adhesión de leucocitos al endotelio, 62-65, 64*t*
cambios en el flujo y calibre vascular, 60-61
componentes, 58*f*, 58*t*, 60-70
daño tisular mediado por leucocitos, 69-70
destrucción intracelular de microbios y restos celulares, 68-69
fagocitosis, 67, 67*f*
incremento de la permeabilidad vascular, 61-62, 61*f*
los infiltrados leucocíticos, 65, 66*f*
migración leucocítica a través de endotelio, 65
patrones morfológicos, 78-79
inflamación
fibrinosa, 78, 79*f*
purulenta, 78-79, 79*f*
serosa, 78, 78*f*
úlceras, 79, 80*f*
quimiocinas, 75
quimiotaxia de los leucocitos, 65
reacción de los vasos sanguíneos, 60-62, 61*f*, 62*c*
y respuesta funcional de los leucocitos activados, 70
resultados, 79-81, 80*f*
terminación, 70
trampas extracelulares de los neutrófilos, 69, 69*f*
vasos linfáticos y ganglios, 62
en la ateroesclerosis, 371-372, 374
del cáncer de mama, 736-737
características, 60*c*
causas, 58-59, 60*c*
cicatrización, 89-90
crónica, 57-58, 58*t*, 81-85
características morfológicas, 81-82, 81*f*
causas, 81
células
cebadas, 84-85
y mediadores, 82-85
eosinófilos, 84, 84*f*
inflamación granulomatosa, 85
interacciones macrófago-linfocito, 84*f*
neutrófilos, 85
papel
de los linfocitos, 83-84, 84*f*
de los macrófagos, 82-83, 82*f*-83*f*
síntesis de colágeno en las enfermedades inflamatorias crónicas, 95*c*
daño celular, 47, 48*c*
defectuosa, 58-59
definición, 57
efectos sistémicos, 86-87, 87*c*
enfermedades causadas, 58, 59*t*
fibrinosa, 78, 79*f*
granulomatosa, 85, 142, 144*f*
enfermedad(es), 85, 86*t*
de Crohn, 85
en la respuesta del huésped a los microbios, 355
en la tuberculosis, 357*f*, 528
en hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
e inmunidad innata, 121-122
en la respuesta del huésped a los microbios, 355
manifestaciones externas, 58

booksmedicos.org

mediada
por citocinas, 144
por linfocitos T, en la respuesta del huésped a los microbios, 355
mediadores, 70-78, 70*t*
acciones, 78*c*
aminas vasoactivas, 70*t*, 71
cininas, 77
citocinas, 73-75, 74*t*, 75*f*
definición, 70-71
factor de activación plaquetario, 77-78, 77*t*
histamina, 70*t*, 71
leucotrienos, 70*t*, 72*f*, 72*t*, 73
lipoxinas, 72*f*, 73
metabolitos del ácido araquidónico, 70*t*, 71-73, 72*f*, 72*t*
neuropéptidos, 77-78
orígenes, 71
productos de coagulación, 77
prostaglandinas, 71-73, 72*f*
quimiocinas, 74-75
serotonina, 71
sistema del complemento, 75-77, 76*f*
y obesidad, 337
purulenta, 78-79, 79*f*
reconocimientos de gérmenes y daño celular, 59-60
serosa, 78, 78*f*
supurativa, 78-79, 79*f*
terminación, 59
Inflamasoma
escape microbiano, 356
en la inmunidad innata, 123, 123*f*
Influencia hormonal, en el cáncer de mama, 742
Inhibición
por contacto, 213, 213*c*-214*c*
por retroalimentación, 749
Inhibidor(es)
de C1 (C1 INH), 77, 172
alcohólicos, 653-655
tras la abstinencia prolongada, 641*f*
crónicos, 654
manifestaciones, 655
biliar, 661-662
características clínicas, 641-642
causas, 640
clasificación, 641-642
«criptógena», 653, 655
en la hemocromatosis, 657
por hepatitis crónica viral, 640*f*
morfología, 641*c*, 641*f*
regresión de la fibrosis, 641, 641*f*
de ciclooxigenasa, como mediadores de inflamación, 73
de cinasas dependientes de ciclinas (CDKI), 25, 207
de lipooxigenasa, en el tratamiento del asma, 73
de metaloproteinasas tisulares (TIMP), 92, 377
Injertos
métodos para aumentar la supervivencia, 162-166
reconocimiento de aloantígenos, 162, 164*f*
Inmunidad, 121
adaptativa, 122, 122*f*, 134*c*
componentes, 124
tipos, 124
humoral, 134*c*
en mieloma, 475
en la respuesta del huésped a los microbios, 355
innata, 121-124, 122*f*
componentes, 122-124
defectos, 172*t*
defensa del huésped, 123
receptores
lectina de tipo C, 123
parecidos
a NOD, 123
a *Toll*, 122-123
de reconocimiento de patrones, 122*f*, 123
linfocitos B, 132, 133*f*
mediada por células, 130, 131*f*, 134*c*
activación de linfocitos T, 130-131, 131*f*-132*f*
eliminación intracelular de microbios, 131
en tuberculosis, 527
Inmunodeficiencia(s), 121, 134, 166-168
adquiridas, 359
combinada grave (IDCG), 168, 173*c*
autosómica recesiva, 169
hallazgos histológicos, 169*c*
ligada al cromosoma X, 169
tratamiento, 169-170
defectos en la inmunidad innata, 171, 172*t*, 173*c*
que afectan al complemento, 172
en la función leucocítica, 171
infecciones en individuos, 358-359
manifestaciones clínicas, 168
primaria (heredada), 166-168, 173*c*, 175*f*
agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 168-173
asociadas a enfermedades sistémicas, 171
combinada grave, 168
con defectos en la activación linfocítica, 170-171
deficiencia aislada de IgA, 170
síndrome
de DiGeorge (hipoplasia tímica), 168-171
de hiper-IgM, 168-170
variable común, 170
secundaria (adquirida), 172
causas, 173*t*
síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 172
en trasplantes de CMH, 165-166
variable común, 170
y vitamina A, 329
Inmunodepresión
y agentes infecciosos, 347
y carcinomas epidermoides cutáneos, 901
Inmunohistoquímica, en el diagnóstico de cáncer, 238
Insuficiencia
cardíaca, 400-403, 403*c*
cambios de la estructura miocárdica, 400, 401*f*
causas, 400
compensación, 400
hipertrofia, 400, 401*f*
patológica, 400-401
congestiva (ICC), 366-367, 400
edema sistémico, 99
tratamiento, 402
tras un IM, 418
del lado
derecho, 402-403, 403*c*
características clínicas, 403
morfología, 402
izquierdo, 401-402, 403*c*, 425
características clínicas, 402
morfología, 401*c*-402*c*
corticosuprarrenal, 789-790, 792*c*
aguda, 789-790, 792*f*
causas, 792
crónica, 790-792
depleción de volumen, 793-794
manifestaciones clínicas, 793-794
secundaria, 790
hepática, 639-642, 642*c*
aguda
sobre crónica, 642
curso clínico, 639-640
definición, 639
morfología, 639*c*, 640*f*
crónica, 640
fulminante, 639, 648
en la hepatitis viral, 642-648
de múltiples órganos, por sepsis, 319
pancreática en la fibrosis quística, 254
renal por quemaduras, 319
Insulina
efectos sobre la glucosa, 775-776
función(es)
metabólica, 774*f*, 775
mitógenas, 775
producción, 772
en la regulación de la adiposidad, 336
Insulinomas, 782-783
cuadro clínico característico, 785
morfología, 784*c*, 785*f*
Insulitis, 776, 780*f*, 785
Integrinas, 23-24, 24*f*
en la inflamación aguda, 63-65, 64*f*, 64*t*
en las interacciones intercelulares, 12
Interacciones célula a célula, 12
Interferones en el LES, 152
Interleucina 1 (IL-1), 73-74, 74*t*, 75*f*, 799
Interleucina 8 (IL-8), en el SDRA, 496
Interleucinas, 129-130. *Véase también* Citocinas
International Labor Organization, 299
Intestino(s)
delgado
y grueso, 607-633
diarrea, 611-620
enfermedad inflamatoria intestinal, 620-626
obstrucción intestinal, 607-609, 608*f*
trastornos vasculares del intestino, 609-610
en *kwashiorkor*, 326. *Véase también* Intestinos
trastornos vasculares, 609-610, 610*c*-611*c*
enfermedad isquémica intestinal, 609-610
hemorroides, 610
Íntima
en la lesión vascular, 368
vascular, 361-362, 362*f*
Intoxicación por plomo
por el agua de bebida contaminada, 299
características
clínicas, 304, 304*f*
patológicas, 304, 304*f*
Invaginación, 608, 608*f*
Invasión
local por tumor, 194-195, 194*f*
por microbios, 351-352
Inversiones del gen de la ciclina D1, en el hiperparatiroidismo primario, 769
Involucro, formación, 807, 807*f*
iPS. *Véase* Células pluripotenciales inducidas
Iraq, contaminación por mercurio, 305-306
Isocitrato deshidrogenasa (IDH)
mutaciones, 216, 881
vía oncógena, 216, 216*f*
Isocromosomas, 263
Isoforma miocárdica de la creatina cinasa (CK-MB), en la lesión miocárdica, 416-417, 417*f*
Isoniacida, hepatotoxicidad, 651-652
Isquemia
causas, 852
cerebral, 854-856
global, 852-853, 853*c*, 853*f*
consecuencias funcionales y morfológicas, 42-43, 43*f*
en la lesión celular, 32, 42*f*-43*f*, 48*c*
miocárdica, 408, 419

J
Janeway, lesiones, 427
Japón, carcinogenia por radiación, 231
«Joroba de búfalo», en el síndrome de Cushing, 787
Joubert, síndrome, 862

K
Kaplan-Meier, curva de supervivencia, de los lactantes con un neuroblastoma metastásico, 288*f*
Kaposi, sarcoma (SK), 394-395
africano endémico, 394
clásico, 394
lesiones, 180-181, 395*c*, 395*f*
morfología, 395*c*, 395*f*
patogenia, 395
presentación clínica, 181, 395
sida, 394
trasplante, 394
como tumor maligno definitoria de sida, 180
virus del herpes (VHSK), 181, 394-395
Kasai, intervención, 663
Kawasaki, enfermedad, 384, 387
características clínicas, 387
etiología, 387
morfología, 387*c*
Kayser-Fleischer, anillos, 658
KCNJ5, gen, 792
Kernohan, escotadura, 851
Ketamina, 317
Kimmelstiel-Wilson, lesión, 783
Kits para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 291-292
Klebsiella pneumoniae, 521
Klinefelter, síndrome, 269
definición, 267
fertilidad, 267
manifestaciones clínicas, 267
Korsakoff
psicosis, 324
síndrome, 311-312, 333*t*, 873-874
KRAS
gen, mutación, 631-632
oncogén, en cáncer de páncreas, 687, 687*f*
Krukenberg, tumor, 729
Kupffer, célula, 637
activación, en la hepatopatía, 639
Kwashiorkor, 324-325, 325*f*, 334*c*
presentación clínica, 325
prevalencia, 325

L
Labio leporino, 274*f*
Laceraciones, 317
del cuero cabelludo, 318*f*
definición, 317-318
Lactancia, riesgos, 273
Lactantes
pequeños para la edad gestacional, 277-278. *Véase también* Neonatos, infecciones
prematuros, lesión cerebral perinatal, 862, 862*f*
Lagunas, 857
Láminas de la membrana nuclear, del citoesqueleto, 11
Laminina, 23-24, 24*f*
Langerhans
células, 128
histiocitosis, 486-488
entidades clínico-patológicas, 484
patogenia, 484-485
islotes, 679, 683
Laringitis aguda, 545-546
Laringotraqueobronquitis, 546
LDL. *Véase* Lipoproteína de baja densidad
Leche materna, transmisión de microbios, 352
Lectina transportadora de manosa, 60, 67
Legionella pneumophila, 521-522
Leiden, mutación, 108-109
Leiomiomas, 197*f*, 725-726, 830-831
desarrollo, 725
morfología, 725*c*, 726*f*
parásitos, 725-726
Leiomiosarcomas, 726, 831
curso clínico, 831
morfología, 726*c*, 831*c*
recidiva, 726
Lengua, amiloidosis, 186
LEP, gen, 334
Lepra, inflamación granulomatosa, 86*t*
Leptina, 325
efecto neto, 334
funciones, 335-336
papel sobre el equilibrio energético, 337
Lesión(es)
del ADN (ácido desoxirribonucleico), en la lesión celular, 48*c*
inducida, 47
de células acinares, 681
cutáneas
en el abuso de opioides, 316
en la sarcoidosis, 513
eléctricas, 319-320
encefálica
conmoción, 858
contusiones, 857-858
endotelial
y alteración del flujo, 107*f*, 108

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Lesión(es) *(cont.)*
en la inflamación aguda, 61-62
iniciado por CID, 486
y trombosis, 107*f*, 108
y enfermedades profesionales, 306-308
gástricas
graves, 599
inducidas por AINE, 599
hepática
en la hemocromatosis, 657
inducida por toxinas, 651-652, 652*t*
inflamatorias orales
candidiasis oral (muguet), 585
infecciones por el virus del herpes simple, 584-585, 593*f*
úlceras aftosas (calenturas), 584, 584*f*
por inhalación, 319
intraepitelial escamosa (SIL)
clasificación, 718
de cuello uterino, 717
detección precoz, 718-719
evolución natural, 718, 718*t*
incidencia, 718-719
morfología, 719*c*, 719*f*
seguimiento, 720
por isquemia-reperfusión, 43, 48*c*
necróticas, en respuesta inflamatoria, 358
del nervio periférico
patrones, 835-837, 836*f*
trastornos, 837-838, 837*t*
obstructivas, cardíacas, 407-408, 407*f*-408*f*
de los podocitos, 554-555
precursoras, 199
pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART), 493
por radiación ionizante, 320-323
renal
aguda, causas, 567-568
isquémica, 568*f*
en la GPV, 388
por reperfusión, 415-416
térmicas, 318-319
hipertermia, 319
quemaduras térmicas, 318
tisular, marcadores clínicos, 37
tubular aguda (LTA), 567-569, 569*c*
causas, 568
curso clínico, 569
isquémica, 568-569
morfología, 569*c*, 569*f*
patogenia, 568, 568*f*
tóxica, 569
tumorales y seudotumorales, de la lactancia e infancia, 285-286, 285*f*
neoplasias
benignas, 285-286, 285*f*
malignas, 286-291, 286*t*
vasculares
y engrosamiento intimal, 368-369, 369*f*
en la esclerosis sistémica, 159
respuesta de la pared vascular, 368-369, 369*f*
Leucemia, 463
asociada a HTLV-1, 231-232
células peludas, 477
denominación, 190-191
linfática crónica (LLC), 478
características clínicas, 468
desregulación inmunitaria, 468
evolución y pronóstico, 468
inmunofenotipo y genética, 468-469
morfología, 467*c*, 468*f*
patogenia, 468
prevalencia, 467
linfoblástica aguda (LLA), 478
aberraciones cromosómicas, 467
morfología, 465*c*-466*c*, 467*f*
patogenia, 466-467
pediátrica, 467
prevalencia, 465
resultados de la citometría de flujo, 467*f*
mieloide
aguda (LMA), 479-480, 480*f*, 484*c*
alteraciones epigenéticas, 479-480
aspirado de médula ósea, 480*f*
características clínicas, 481
clasificación, 480-481, 480*t*
inmunofenotipo, 481
morfología, 479*c*
patogenia, 480
resultados de la citometría de flujo, 480*f*
crónica (LMC), 481-483, 482*f*
características clínicas, 483-484
frotis de sangre periférica, 482*f*
morfología, 482*c*
patogenia, 483
tratamiento dirigido, 482
en los pacientes con trisomía 21, 266
translocaciones cromosómicas y oncogenes, 202, 202*f*
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo (LLA), 466
características clínicas, 467-468
genética, 467
inmunofenotipificación, 467-468
Leucemia/linfoma T del adulto (LLTA), 231, 232*c*
Leucemia T del adulto, 477
Leucocitos
activación, 66-67, 66*f*, 70*c*
defectos en la función, 172*t*
infiltrados en la reacción inflamatoria, 65, 66*f*
en la inflamación aguda, 61
adhesión al endotelio, 62-65, 64*t*
migración a través del endotelio, 65
reclutamiento
a los focos, 62-65, 64*f*, 65*c*
de los leucocitos a los focos, 62-65, 64*f*, 65*c*
lesiones tisulares causadas, 69-70
marginación, 62-63
migración a través de los vasos sanguíneos, 64*f*
quimiotaxia, 65
reclutamiento a los focos de inflamación, 65*c*
y respuestas funcionales de los activados, 70
y susceptibilidad a las infecciones, 58-59
Leucocitosis
basófila, 460*t*
causas, 460, 460*t*
eosinófila, 460*t*
monocitosis, 460*t*
neutrófila, 460*t*
en las reacciones inflamatorias, 87
Leucodistrofias, 872
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), 868, 868*f*, 870*c*, 872
Leucoeritroblastosis, 458
Leucomalacia periventricular, 862, 862*f*
Leucopenia, 87, 459
Leucoplasia, 585-586, 586*c*
definición, 585-586
morfología, 586*c*, 586*f*
Leucotrienos, 70*t*, 72*f*, 72*t*, 73
inhibidores farmacológicos, 73
síntesis, 73
Lewy
axones, en la EP, 879
cuerpos, en la EP, 878*f*, 879
Li-Fraumeni, síndrome, 211, 809
Libman-Sacks, endocarditis, 110, 156, 157*f*, 428*f*, 429
Liddle, síndrome, 367
Ligandos, en la transmisión de señales celulares, 16, 17*f*
Líneas de plomo radiodensas, 305, 305*f*
Linfa, diseminación de los microbios, 351
Linfangiomas, 285, 393
Linfangitis, 62, 391
Linfáticos
estructura y función, 363
tumores, 391-392, 392*t*
angiomatosis bacilar, 394, 394*f*
linfangiomas, 393
tumores glómico, 394
Linfoadenitis, 62, 461-463
enfermedad por arañazo de gato, 463-477
inespecífica
aguda, 461
crónica, 462
morfología, 461*c*-462*c*
reactiva, 62
Linfoadenopatía, en la mononucleosis infecciosa, 461
Linfocitos, 134*c*
activación, 134*c*
células linfoides innatas, 128
citolíticos naturales (NK), 128, 134*c*
orígenes, 128
clases principales, 124, 125*f*
fases, 124
en la inflamación crónica, 83-84, 84*f*
linfocitos B, 124-125, 125*f*. *Véase también* linfocitos B
linfocitos T, 124-130. *Véase también* linfocitos T
y moléculas del CPH, 124-128
en las reacciones de hipersensibilidad de fase tardía, 137, 138*f*
recirculación, 129
Linfocitos B (derivados de médula ósea), 124-125, 125*f*, 134*c*
activación, 132, 133*f*
en la infección por el VIH, 177
en la inflamación crónica, 84
localización, 129-130, 129*f*
en la piel, 889
propiedades de las CPA, 128
receptores antigénico, 130, 131*f*
Linfocitos T, 124-130. *Véase también* Células T
en la apoptosis, 39
CD4+
infección por el VIH, 124-125, 175, 178*f*
inmunidad mediada por células, 131*f*
CD8+ (LTC)
activados, 131
en la enfermedad celíaca, 613
en la inmunidad mediada por células, 131*f*
citotóxicos (LTC), 124-125, 125*f*
CD8+, 134*c*
en el enfisema, 500, 500*f*
en el eritema multiforme, 891
colaboradores, 124-125, 125*f*
CD4+, 134*c*, 152
foliculares (Tfh), en la inmunidad humoral, 132
derivados del timo, 134*c*
efectores, 135
en la inflamación aguda, 70
en la inmunidad mediada por células, 130-134, 131*f*-132*f*
en la lesión glomerular, 554
NK, 125, 125*f*
receptores antigénicos, 130, 131*f*
reguladores, 125, 125*f*
Linfocitos Th2, en la hipersensibilidad inmediata, 136, 136*f*
Linfocitos Th17, 70, 130-131
Linfocitosis, 87, 460*t*
Linfoedema, 99-100, 391
Linfogranuloma venéreo (LGV), 711*c*
definición, 710
morfología, 710*c*
Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), 465-477
características clínicas, 463
tratamiento, 463
Linfoma(s), 463
de células del manto, 466*t*, 469, 478
características clínicas, 470
inmunofenotipo, 469-470
morfología, 469*c*
patogenia, 469
que definen el sida, 180-182
denominación, 190-191
dos grupos, 463
folicular, 201-202, 466*t*, 468-469, 478
características clínicas, 469
inmunofenotipo, 469
morfología, 468*c*, 469*f*
patogenia, 469
gástricos, 605
linfoblástico aguda (LLA), 478
linfocítico pequeño (LLP), 478
características clínicas, 468
desregulación inmunitaria, 468
evolución y pronóstico, 468
inmunofenotipo y genética, 468-469
morfología, 467*c*, 468*f*
patogenia, 468
prevalencia, 467
linfoplasmocítico, 474
características clínicas, 476-477
inmunofenotipo, 474
morfología, 473*c*-474*c*, 474*f*
patogenia, 474
MALT, 235
no hodgkiniano, 463
características clínicas, 477
comparación con el linfoma de Hodgkin, 476*t*, 477
estadificación clínica, 476*t*, 477
de linfocitos B, 758
primarios del SNC, 884-885, 885*c*
en el tubo digestivo, 605
uso del término, 191
de la zona marginal extraganglionar, 466*t*, 470, 478
características clínicas, 470
inmunofenotipo, 470
morfología, 470*c*
patogenia, 470
Linfomas B
difusos de células grandes, 470, 478
características clínicas, 471
inmunofenotipo, 471
morfología, 470*c*, 470*f*
patogenia, 470
subtipos especiales, 471
positivo para el VEB, 233
Linfomas T
del adulto, 477
periférico, 477
Lionización desfavorable, 451
Lípidos
depósitos anormales, 54*c*
glucosilación, 12-13
Lipofuscina, papel en la lesión celular, 52, 53*f*
Lipoma, 828
Lipoproteína de baja densidad (LDL), 11
en la ateroesclerosis, 371
en el hipotiroidismo, 757
metabolismo, 248-249, 249*f*
Liposarcoma
curso clínico, 828
definición, 828
morfología, 828*c*, 829*f*
Lipoxinas, como mediadores de la inflamación, 72*f*, 73
Liquen
plano, 893-894
características clínicas, 894
descripción, 893
morfología, 893, 893*f*
simple crónico, 894
características clínicas, 894
morfología, 894*c*, 894*f*
Liquenización, definición, 890*t*
Lisencefalia (agiria), 861
Lisis
celular, en el sistema del complemento, 76, 76*f*
por microbios, 351
Lisosomas
en la eliminación de los deshechos celulares, 13, 14*f*
función, 6, 7*f*
LLA. *Véase* Leucemia linfoblástica aguda
LLC. *Véase* Leucemia linfática crónica
LMA. *Véase* Leucemia mieloide aguda
LMP1, gen, 233
Lobulillo pulmonar, 498-500
Locomoción, en la invasión de la MEC, 221-222
Loeffler
endomiocarditis, 434
síndrome, 515
Lordosis, 331, 331*f*
Losartán, en el síndrome de Marfan, 247
Lugar(es)
de trabajo, exposición a toxinas, 308
de unión, para los factores proteicos, 2

booksmedicos.org

Lupus eritematoso (LE)
discoide crónico, 153
inducido por fármacos, 153-154
sistémico (LES), 141*t*, 147-150, 158*c*
alelos HLA, 148*t*
anticuerpos
antifosfolipídicos, 151
antinucleares, 148-150, 151*t*, 152*f*
autoanticuerpos, 147-148, 151, 151*t*
cambios
intersticiales, 154-156
morfológicos, 154*c*-157*c*, 155*f*-156*f*
características clínicas, 153
comparadas con las del lupus eritematoso discoide crónico, 153
criterios para la clasificación, 150*t*
daño tisular, 152-153
endocarditis, 428*f*, 429
manifestaciones
clínicas y patológicas, 154*c*-157*c*, 154*t*
neuropsiquiátricas, 153
patogenia, 150-157
factores
genéticos, 151
inmunitarios, 152
medioambientales, 151
modelo, 152, 153*f*
presentación, 149-150
prevalencia, 149-150
subagudo cutáneo, 157
Luz ultravioleta (UV), exposición, en el LES, 152
Lyme
artritis, 822-823
enfermedad
fases, 823*f*
miocarditis, 435
síndrome tras el tratamiento, 823
Lyon, hipótesis, 267, 269

M
MAC. *Véase* Moléculas de adhesión celular
Macrófagos
derivación, 82, 82*f*
destrucción tisular, 83
en el infarto cerebral, 854
en la infección por el VIH, 175-176
en la inflamación crónica, 82-83, 82*f*-83*f*
productos de activados, 83
propiedades como CPA, 128
en la tuberculosis, 527
vías principales, 82-83, 83*f*
Macrorquidia, 269
Mácula, definición, 890*t*
Maduración de la afinidad, en la inmunidad humoral, 132
Maffucci, síndrome, 811
Malacoplaquia, de la vejiga masculina, 702
Malformaciones
en las anomalías congénitas, 273-274, 274*f*
arteriovenosas (MAV), 855-856
morfología, 857*c*, 857*f*
múltiple, 855-856
causas, 275*t*
cavernosas, 855-856
congénitas
cardíacas, frecuencia, 403, 403*t*
causas, 277*c*
definición, 273
mortalidad, 273, 273*t*
patogenia, 276
terminología, 273-275
fetales, en el crecimiento fetal retrasado, 277. *Véase también* Malformaciones congénitas
del tabique auriculoventricular, 403*t*
vasculares, encéfalo, 855-856
Mallory-Denk, cuerpos
en la CBP, 664
en el hígado graso, 653, 653*f*
en la obstrucción biliar, 662
Mallory-Weiss, síndrome, 591, 593*f*
Malnutrición, 324
alcoholismo, 312
y cambio climático, 300
causas, 324
enfermedad relacionada, 299
primaria, 324
proteico-energética (MPE), 324-326
cambios anatómicos, 326
kwashiorkor, 324-325, 325*f*
marasmo, 324-325, 325*f*
primaria, 334*c*
secundaria, 326
víctimas, 324-325
secundaria, 324
Mal plegamiento de proteínas, en la lesión celular, 48*c*
MALT. *Véase* Tejido linfoide asociado a la mucosa
Mama
carcinoma ductal infiltrante, 195*f*
fibroadenoma, 194, 194*f*
mujer
carcinoma, 739-747, 747*c*
características
clínicas, 745-747
medulares, 744, 744*f*
clasificación, 740-741, 740*f*, 740*t*
coloide mucinoso, 744
estadificación, 745-746
factores de riesgo, 739*t*, 741-747
incidencia, 739-740, 740*f*
infiltrante, 739*t*
invasivo, 743-744, 744*f*
inflamatorio, 744
morfología, 742*c*-744*c*, 743*f*-744*f*
no infiltrante (*in situ*), 742-743
patogenia, 741-742, 742*f*
principales tipos, 740-741
pronóstico, 745-746, 745*f*
riesgo a lo largo de la vida, 740
supervivencia, 746, 746*f*
tratamiento dirigido, 746, 746*t*
tubular, 744
función, 736
lesiones epiteliales benignas, 738, 739*f*, 739*t*
origen de los trastornos, 736*f*
procesos inflamatorios, 737
tumores estromal, 738, 738*c*, 738*f*
unidad funcional, 736, 736*f*
Mamografía, lesiones epiteliales benignas, 738
Mancha en «vino de Oporto», 392
Mantenimiento del crecimiento celular, 7-8
Marasmo, 325, 325*f*, 334*c*
comparado con el *kwashiorkor*, 324
presentación clínica, 325, 325*f*
Marcapasos, en la ICC crónica, 420
Marfan, síndrome, 245, 247-248, 247*c*-248*c*, 378-381, 424
alteraciones, 247
morfología, 247*c*
tipo 2 (MFS2), 247
Marihuana
componentes, 317
consecuencias sobre el SNC, 317
en EE. UU, 317
efecto sobre el pulmón, 317
Masas palpables, en la enfermedad mamaria, 737
Mastocitos, 137
en la hipersensibilidad inmediata, 136, 136*f*
en la inflamación crónica, 84-85
Mastopatía
presentaciones clínicas, 736-737, 737*c*, 737*f*
síntomas de presentación, 737*f*
«Materia oscura», genoma, 1-2
Matriz
extracelular (MEC)
componentes, 22-24, 22*f*-24*f*
degradación local, 220-221
en la diabetes de larga evolución, 783
formas básicas, 22*f*
funciones, 21-22, 21*f*
en la infiltración tumoral, 222
interacciones celulares, 24*f*, 21-24, 21*f*
invasión, 220-222, 221*f*
producción excesiva, 95*c*
y proliferación celular, 88
receptores adhesivos, 23-24, 24*f*
tipos, 220-222, 221*f*
valvular, 423
en los vasos sanguíneos, 361, 362*f*
ósea
laminar, 798*f*
trabecular, 798*f*
Mazabraud, síndrome, 816
McArdle, enfermedad, 260-261, 261*t*
McCune-Albright, síndrome, 816
MEC. *Véase* Matriz extracelular
Mecanismos antioxidantes, 68
Mecanotransducción, 798, 798*f*
Mediadores lipídicos, en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, 136*f*, 137
Medicina
«de precisión», 243
regenerativa, 28
Médula
espinal
degeneración combinada subaguda, 874
traumatismo, 857
ósea
células madre mesenquimatosas, 28
en la malnutrición, 326
en la sarcoidosis, 513
suprarrenal, 786
descripción, 795
tumores, 792
feocromocitoma, 793-794
neuroblastoma, 794
Meduloblastoma, 884
morfología, 884*f*, 885*c*
patogenia, 884-885
tasa de supervivencia, 884
Megaloencefalia, 861
Melanina, papel en las lesiones celulares, 52
Melanoma, 905
abecé, 906
características clínicas, 906-907
cerebral, 886, 886*f*
evolución molecular, 905-906, 906*f*
inhibidores del punto de control inmunitario, 907
morfología, 906*c*, 907*f*
patogenia, 905-906, 906*f*
probabilidad de metástasis, 906-907
y respuesta inmunitaria del huésped, 906
uso del término, 191
Membrana(s)
basal
formación, 22
glomerular (MBG)
alteraciones, 550
anatomía, 551, 551*f*-552*f*
engrosamiento difuso, 558, 558*f*
hialinas eosinófilas, 278
plasmáticas
captación mediada por receptores y en fase líquida, 9-11, 10*f*
componentes, 8-9
difusión pasiva, 9
fosfolípidos, 8
funciones de protección y adquisición de nutrientes, 8-11
organización y asimetría, 8*f*
transportadores y canales para el transporte, 9, 10*f*
Memoria inmunitaria, deterioro, 132
MEN1, mutaciones, en el hiperparatiroidismo primario, 770
MEN-1, síndrome, 786
Ménétrier, enfermedad, 598
Meningiomas, 885
anaplásicos (malignos), 885
atípicos, 885
morfología, 885*c*, 886*f*
y neurofibromatosis de tipo 2, 885
Meningitis
aguda piógena, 863-864, 863*t*
aséptica viral, 863
crónica, 863, 863*t*
definición, 862
infecciones, 863-864
micótica, 864, 865*f*
morfología, 864*f*, 866*c*
tuberculosa, 863-864
Meningoencefalitis, 866
amebiasis, 868
granulomatosa, 870
Menopausia, e incidencia de las enfermedades vinculadas a la ateroesclerosis, 370-371
Menorragia, 722
Mercurio
fuentes de exposición, 305-306
intoxicación, 305-306
toxicidad, 305-306
trastornos médicos, 305-306
Mesotelioma
maligno, 544-545
amianto, 544-545
morfología, 545*c*, 545*f*
patogenia, 545
uso del término, 191. *Véase también* Mesotelioma maligno
Metabolismo
celular, alteraciones, 214-217, 215*f*, 217*c*
en la investigación del cáncer, 214
oxidativo de las funciones celulares, 15
Metabolitos de catecolaminas, en el neuroblastoma, 288-289
Metales. *Véanse también* Arsénico; Mercurio; Plomo; Toxicidad por cadmio
como contaminantes ambientales, 304-306
efectos sobre el SNC, 874
pesados, efectos tóxicos, 306*c*
Metaloproteinasas de matriz (MMP), degradación de colágeno, 377
Metaplasia, 51*c*
de células de Paneth, 623-624
definición, 50-51
epitelial, 51, 51*f*
escamosa, 51, 329
intestinal, atrofia mucosa y, 603
Metástasis
y aumento de tamaño de los ganglios, 196
de los cánceres hematológicos, 195
definición, 195
diseminación
hematógena, 195-196
linfática frente a hematógena, 195
distribución, 222
sistémica, 196
ganglio centinela, 196
hepáticas, 195, 195*f*
limitadas, 222
localización, 222
mecanismos, 195
predicción de la localización, 222-223
saltatorias, 195-196
venosa, 196
Metrorragia, 722
Miastenia grave, 139*t*
causas, 839
manifestaciones clínicas, 839
Micoplasma, 344
Micosis fungoides, 477
Micro-ARN (miARN), 4-5, 244
y cáncer, 203
generación, 5*f*
Microangiopatía
diabética, 781*f*, 783
trombótica (MAT), 490, 571-572
clasificación etiológica, 571*t*
curso clínico, 572
formas primarias, 571
morfología, 572*c*
patogenia, 571-572

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Microbioma, 346
  definición, 346
  disbiosis, 346
  e identificación bacteriana, 346
  intestinal, en la obesidad, 336
Microbios
  efectos lesivos de las respuestas inmunitarias del huésped, 355
  evasión inmunitaria, 355-357, 356*f*, 357*c*
  extensión y diseminación, 351-352, 351*f*
  reacciones, 134
  respuestas del huésped, 359
  transmisión, 352, 352*c*
    vertical, 352
  vías de entrada, 349-351, 349*t*, 351*f*
    aparato
      respiratorio, 349*t*, 350
      urogenital, 349*t*, 351
    piel, 349, 349*t*
    tubo digestivo, 349-350, 349*t*
Microcitosis, en la talasemia, 449-450
Microencefalia, 861
Microfilamentos de actina, del citoesqueleto, 11
Micromatrices, alta resolución, 291-292
Microorganismos, enfermedad causada, 352-355, 355*c*
  daño
    bacteriano, 353-354, 355*f*
    viral, 353
  mecanismos, 352-353
Microtúbulos del citoesqueleto, 11
Mielina
  enfermedades primarias, 872*c*
  mecanismos inmunitarios en la destrucción, 870-871
  en los nervios periféricos, 870
  en el SNC, 870
  vainas, 835
Mielinólisis central pontina, 872
Mielofibrosis primaria, 484-485
  características clínicas, 485-490
  fibrosis medular, 483
  frotis de sangre periférica, 484*f*
  morfología, 483*c*
Mieloma
  «indolente», 473-474. *Véase también* Mieloma múltiple
  múltiple, 472-473, 479-480
    características clínicas, 474
    diagnóstico, 473
    morfología, 472*c*, 473*f*
    patogenia, 473-474
    pronóstico, 473-474
Mielomeningocele, 860-861, 861*f*
Mieloperoxidasa (MPO), en la inflamación aguda, 68
Migración, en la invasión de la MEC, 221-222
Mikulicz, síndrome
  en el espectro de IgG4-RD, 162
  en la sarcoidosis, 513
Milroy, enfermedad, 391
Minamata
  bahía, contaminación por metilmercurio, 299
  enfermedad, 306
Minociclina, reacción adversa, 312, 312*f*
Miocardio
  lesiones reversibles, 48-49, 49*f*
  necrótico, 414-415
Miocardiopatía(s), 429-435, 435*c*-436*c*
  arritmógena del ventrículo derecho (MAVD), 432, 433*f*
  características, 433
  clasificación, 429, 430*f*, 430*t*
  dilatada (MCD), 429-432, 430*f*
    alteraciones histológicas, 431
    características, 429-432, 430*f*
      clínicas, 432
    causas, 430*t*
      y consecuencias, 431*f*
      genéticas, 430, 431*f*
    estadio terminal, 430-431, 431*f*
    por exposición a tóxicos, 431
    infecciosa, 430
    morfología, 431*c*, 432*f*
    patogenia, 430-431
    secundaria a sobrecarga de hierro, 431
  hipertrófica (MCH), 432-433
    características, 432
      clínicas, 433
    causas y consecuencias, 431*f*
    morfología, 433*c*, 434*f*
    patogenia, 432
  miocarditis, 434-435
  periparto, 431
  restrictiva, 430*f*, 433-434
    formas, 433-434
    morfología, 434*c*
Miocarditis, 434-435
  características clínicas, 435
  causas
    de infecciosa no viral, 434-435
    de no infecciosa, 435
  células gigantes, 435, 436*f*
  de Chagas, 435, 436*f*
  hipersensibilidad, 435, 436*f*
  morfología, 435*c*
  patogenia, 434-435
Miofibroblastos, 91-92
Miometrio, tumor, 197*f*
Miopatía(s)
  alteración de la función y morfología del músculo, 840, 841*f*
  canales iónicos, 844
  congénitas, 842
  etanol, 845
  por fármacos, 845
  inflamatorias, 159-162, 844-845, 845*f*
  metabólicas, 844
  mitocondriales, 844
  tirotóxicas, 845
Miositis
  autoinmunitaria, autoanticuerpos, 151*t*
  por cuerpos de inclusión, 845, 845*f*
Mitocondrias
  evolución, 13
  como fuente de especies reactivas del oxígeno, 15
  funciones, 15
  generación de energía, 15
  metabolismo, 13-14
    inmediato, 15
    oxidativo, 15
  y muerte celular, 15-16
  papeles, 15*f*
Mixedema, 757
Mixomas, corazón, 437, 438*f*
  auricular, 438*f*
  características, 437
    clínicas, 438
Modificaciones epigenéticas, 203-204
Mola
  hidatidiforme, 733
    características, 733, 733*t*
    incidencia, 733
    morfología, 733*c*, 734*f*
    subtipos, 733
  invasiva, 733-734
Molde, en el desarrollo óseo, 798
Moléculas
  de adhesión
    celular (CAM), 23-24, 24*f*
    de las plaquetas a las células endoteliales 1 (PECAM-1), 65
  chaperonas, 12
Mönckeberg, esclerosis de la media, 369
Monocitos, 65, 82, 82*f*
Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), 749
Mononeuritis múltiple, 837
Mononeuropatía, 837
Mononucleosis
  por citomegalovirus (CMV), en el huésped inmunodeprimido, 534
  infecciosa
    características clínicas, 461
    causa, 460-461
    linfocitos atípicos, 461, 461*f*
    morfología, 461*c*, 461*f*
    patogenia, 460-461
Monosomía, 262-263
Monospot, prueba, 461
Monóxido de carbono (CO), 302-303, 304*c*
  intoxicación
    aguda, 302-303
    crónica, 302-303
Morfogenia
  cardíaca, 404
  errores, 273-275
Mortalidad de diversos cánceres, 198
Mosaicismo, 262-263
MTOC. *Véase* Centro organizador de microtúbulos
MUC5AC, gen, 502
Mucocele, de apéndice, 635
Mucopolisacaridosis (MPS), 257*t*, 260
  características clínicas, 259-260
  etiología, 259
  tipo I, 260
  tipo II, 260
Mucormicosis, 537
  características clínicas, 537
  morfología, 536*f*, 537*c*
Muerte
  celular, 31-32, 34-35
    apoptosis, 37-40, 38*f*
    mecanismos, 41-48, 42*f*
      daño por isquemia-reperfusión, 43
      estrés oxidativo, 43-45, 44*f*, 44*t*
      hipoxia e isquemia, 42-43, 43*f*
    necroptosis, 40
    necrosis, 35-37, 35*c*, 36*f*-37*f*
    patrones, 41*c*
    piroptosis, 40
    procesos de muerte celular programada, 7
    tipos, 34, 34*t*
  relacionada con diarrea, 619
  súbita
    en el abuso de opioides, 316
    cardíaca (MSC), 409, 419-420, 420*c*
      causada por MCH, 433
      causas en las víctimas más jóvenes, 420
      definición, 420
      mecanismo último, 420
    del lactante (SMSL), factores, 280
Muestreo de la sangre fetal, en la hidropesía fetal, 284
Muguet, 585
Músculo
  capacidad regenerativa, 88
  esquelético
    atrofia agrupada, 840-841, 841*f*
    tipos de fibras, 840-841, 841*f*
    trastornos, 845*c*
      daño y atrofia del músculo esquelético, 840-841
      hereditarios, 841-844
      miopatías adquiridas, 844-845
        inflamatorias, 844-845, 845*f*
        tóxicas, 845
Mutación(es)
  ADN con mutaciones aleatorias frente a fijas, 6, 6*f*
  que afectan a los genes del cáncer, 200
  en la angiogenia, 220, 220*c*
  que causa esferocitosis hereditaria, 444
  conductoras, 201, 204*c*
    en la carcinogenia, 204, 205*f*
    y pasajeras, 201-203
  ejemplos, 244
  por expansión de tripletes, 244
  con ganancia de función, 208
    tóxicas, 271
  monogénicas, 245-246
  pasajeras, 201, 204*c*
  de la pauta de lectura, 244
  pérdida de función, 208
  de proteína G, en los adenomas hipofisarios, 751-752, 752*f*
  puntuales, 201, 244
  RB, gen, 208-209, 209*f*
  uso del término, 244
MYC
  gen, 471
  oncogén, 207
    en el efecto Warburg, 215-216
    y el VEB, 233, 234*c*
MYCN, oncogén, en los neuroblastomas, 287-288, 288*f*
Mycobacterium avium intracellulare, en el sida, 180
Mycobacterium tuberculosis, 526, 864
Mycoplasma pneumoniae, 522-523
MYD88, gen, 474, 519-520

N
Nagasaki
  y carcinogenia por radiación, 231
  supervivientes, 323
National Institute of Drug Abuse, sobre la oxicodona, 316-317
Necator americanus, 620
Necrólisis epidérmica tóxica, 891-892
Necroptosis, 40-41, 41*c*
Necrosis, 15*f*, 34-37, 34*t*, 41, 41*c*
  cambios intracelulares, 33, 33*f*, 35
  características, 34*t*
  caseosa, 36-37, 37*f*, 85*c*
  centrolobulillar, 402
  coagulante, 36-37, 36*f*
  fibrinoide, 37, 37*f*
  gangrenosa, 36
  grasa, 37, 37*f*
  inflamación causadas, 59
  isquémica coagulativa, 48-49, 49*f*
  licuefactiva, 36, 36*f*
  mecanismos bioquímicos, 35
  miocárdica, progresión, 412, 412*f*, 414
  morfología, 33*f*-34*f*, 35*c*
  patrones morfológicos, 36-37, 36*c*-37*c*, 36*f*-37*f*
  proceso, 35
  quística de la media, 247
Nefritis. *Véase también* Glomerulonefritis
  hereditaria, 562
    curso clínico, 562
    morfología, 562*c*
    patogenia, 562
  intersticial, 564
  en el LES, 154, 155*f*
  lúpica, en el LES, 154, 155*f*
  tubulointersticial (NTI), 564-567, 567*c*
    inducida por fármacos, 567
      curso clínico, 567
      morfología, 567*c*, 567*f*
      patogenia, 567
    nefritis tubulointersticial inducida por fármacos, 567
    pielonefritis
      aguda, 564-566
      crónica, 566-567
Nefroblastoma, 289-291. *Véase también* Wilms, tumor
Nefrocalcinosis, 770
Nefroesclerosis, 569-570
  curso clínico, 570
  morfología, 570*c*, 570*f*
  patogenia, 569-570
Nefronoptisis-enfermedad quística medular, 575-576
  curso clínico, 576
  morfología, 576*c*
  variantes, 575
Nefropatía, 574-575, 576*c*. *Véase también* Enfermedad renal
  en el abuso de opioides, 316
  crónica, 549-550, 572-573
    curso clínico, 573
    morfología, 573*c*, 573*f*
    patogenia, 572-573
  diabética, 779, 780*f*-781*f*, 783-785
  enfermedades
    medulares con quistes, 575-576
    quísticas, 576*c*

booksmedicos.org

IgA, 556*t*, 561-562, 564
curso clínico, 562
depósito mesangial de IgA, 562*f*
morfología, 561*c*-562*c*, 562*f*
patogenia, 561
secundaria, 561
malformaciones congénitas y del desarrollo, 578
manifestación clínica, 785
membranosa, 556*t*, 557-559
curso clínico, 558-559
morfología, 558*c*, 558*f*
patogenia, 558
primaria y secundaria, 557-558
neoplasias, 578-580
poliquística autosómica recesiva, 575, 576*c*
quística adquirida, 573-574
reflujo, 566
terminal (NT), 550, 575, 772
y glomerulonefritis postinfecciosa aguda, 561
nefropatía diabética, 785
Neisseria gonorrhoeae, 708, 708*f*
Nematodos, 345, 346*f*
Neonatos, infecciones, 277. *Véase también* Lactantes
Neoplasia(s)
aspectos clínicos, 235-241, 237*c*, 236*t*
de células
germinales *in situ*, en la criptorquidia, 692-693
plasmáticas, 463, 471-473
colitis-asociada, 625-626
de los cordones sexuales, de ovarios, 730, 731*t*
corticosuprarrenales, 791-792
adenomas, 795
carcinomas, 795
diagnóstico de laboratorio del cáncer, 237-241
diagnóstico molecular, 238-239, 239*f*
marcadores tumorales, 238
mediante perfil molecular, 239-241, 240*f*
métodos morfológicos, 237-238, 238*f*
efectos sobre el huésped, 235-236
caquexia por cáncer, 235, 237*c*
síndromes paraneoplásicos, 236, 237*c*, 236*t*
embrionarias, 884
gradación y estadificación, 237, 237*c*
histiocíticas, 465, 486-488
intraepitelial
cervical (CIN)
características citológicas, 719*f*
de cuello uterino, 717
espectro, 719*f*
pancreática (PanIN), 687
vulvar (VIN), 713, 715
diferenciada (VINd), 715
de linfocitos T
clasificación, 465*t*
precursor, 466, 466*t*
linfoides, 227, 227*c*-228*c*, 465-467, 477*c*-478*c*
características
del cáncer, 478*f*
de las frecuentes, 466*t*
clasificación de la OMS, 465, 465*t*
derivación, 465
leucemia
de células peludas, 477
linfática crónica, 468
linfoblástica aguda / linfoma, 466
leucemia T del adulto, 477
linfoma
de Burkitt, 466*t*, 471
de células del manto, 466*t*, 469
folicular, 466*t*, 468-469
de Hodgkin, 476-477
linfocítico pequeño, 468
linfoplasmocítico, 474
de la zona marginal extraganglionar, 466*t*, 470
linfoma B difuso de células grandes, 470
linfoma T
del adulto, 477
periférico, 477
micosis fungoides, 477
mieloma múltiple, 473
neoplasias de células plasmáticas, 472-473
origen, 464, 464*f*
síndrome de Sézary, 477
sistema de clasificación, 464
mieloides, 202, 465, 479, 484*c*
categorías, 479
leucemia aguda mieloide, 479-480
neoplasias mieloproliferativas, 482
síndromes mielodisplásicos, 481
mieloproliferativas, 482, 484*c*
leucemia mieloide crónica, 481-483, 482*f*
mielofibrosis primaria, 484-485
policitemia vera, 484
mucinosas papilares intraductales (NMPI), 686, 687*f*
nefropatía, 578-580
nomenclatura, 190-191
pancreáticas, 685-689, 689*c*
neoplasias
mucinosas papilares intraductales, 686, 687*f*
quísticas, 685-686, 686*f*
pediátricas
benignas
hemangiomas, 285, 285*f*
linfangiomas, 285
teratomas, 285-286, 286*f*
malignas, 286-291, 286*t*
aspecto histológico, 286
neuroblastoma, 286-289, 289*c*
retinoblastoma, 289, 290*f*
terminología, 191, 192*t*
urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM), 703
vasculares, 396*c*
Neoplasias B
clasificación, 465*t*
precursor, 466, 466*t*
Neovascularización de la placa ateroesclerótica, 374-376, 375*f*
Nervios
amiloidosis, 186
periféricos
elementos funcionales, 835
trastornos, 835-838
Neumoconiosis, 308, 508-509, 512*c*
morfología, 509*c*, 510*f*
patogenia, 509
del trabajador de carbón, 509
características clínicas, 509-510
espectro, 509-510
uso del término, 508-509, 509*t*
Neumonía(s), 341
aguda, 523*f*, 524*c*
aspiración, 525
bacterianas
clasificación, 520
complicaciones, 523
comunitaria, 520-523
características clínicas, 523
Haemophilus influenzae, 521
Klebsiella pneumoniae, 521
Legionella pneumophila, 521-522
Moraxella catarrhalis, 521
Mycoplasma pneumoniae, 522-523
Pseudomonas aeruginosa, 521
Staphylococcus aureus, 521
Streptococcus pneumoniae, 520-521
morfología, 522*c*-523*c*
crónica, 525-526
eosinófila, 515
hospitalaria, 524-525
en el huésped inmunodeprimido, 533-535
infección por CMV, 533
de los individuos inmunodeprimidos, 534
mononucleosis por CMV, 534
neumocistosis, 534-535
intersticial
descamativa (NID), 515, 515*f*
no específica (NINE), 508
usual (NIU), 507, 508*f*
lobular, 522, 522*f*
por *Moraxella catarrhalis*, 521
por *Pneumocystis*
diagnóstico, 534-535
morfología, 534*c*, 535*f*
por quemaduras, 319
virales, 524
características clínicas, 524
comunitarias, 523-524
infecciones por gripe, 524
morfología, 523*c*, 524*f*
Neumonitis por hipersensibilidad, 514-515
antígenos causantes, 514*t*
aspecto histológico, 514*f*
características clínicas, 515
como enfermedad de mecanismo inmunitario, 514
morfología, 514*c*, 514*f*
Neumopatía(s)
intersticial(es)
crónicas, 506-515, 508*c*
categorías, 506-507, 507*t*
enfermedades
fibrosantes, 507-512
granulomatosas, 512-515
eosinofilia pulmonar, 515
relacionadas con el tabaco, 515
hipertensión pulmonar, 517
obstructivas
asma, 503-505
bronquiectasias, 505-506
bronquitis crónica, 502
enfisema, 498-501
Neumotórax, 525, 544
Neuroblastoma
estadificación, 287-288, 288*t*
pediátrico, 286-289, 289*c*
aspecto histológico, 287, 287*f*
curso clínico y pronóstico, 287-289, 288*f*, 288*t*
localizaciones, 287
Neuroborreliosis, 864-865
Neurocitoma central, 884
Neurofibromas
morfología, 846*c*, 847*f*
subtipos, 846
Neurofibromatosis
tipo 1 (NF1), 846
tipo 2 (NF2), 213, 846, 885
Neurofilamentos del citoesqueleto, 11
Neurohipófisis, 755
Neuroma traumático, 836*f*, 847
Neuromielitis óptica (NMO), 872
Neuronas
con proopiomelanocortina (POMC), 334
con transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART), 334
Neuronofagia, 850
Neuropatía(s)
por analgésicos, 314
axónicas, 835, 836*f*
desmielinizante, 835-837
óptica hereditaria de Leber, 271
periférica(s), 835, 838*c*
cambios patológicos, 835-837, 837*f*
causas, 837*t*
con desmielinización, 304*f*, 305
diabética, 837*t*, 838
formas
hereditarias, 837*t*, 838
tóxicas, 837*t*, 838
vasculíticas, 837*f*, 837*t*, 838
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 837*t*, 838
síndrome de Guillain-Barré, 837*t*, 838
Neuropéptidos, como mediadores de la inflamación, 77-78
Neurosífilis, 864
Neurotoxinas bacterianas, 355
Neutrofilia, 87
Neutrófilos
desviación izquierda, 87
gránulos, 68
en la inflamación
aguda, 61
crónica, 84-85
migración a través de los vasos, 64*f*
en las reacciones de hipersensibilidad de fase tardía, 137, 138*f*
en el SDRA, 496
Neutropenia, 459-460
características clínicas, 460
causada por radiación, 322-323
morfología, 459*c*-460*c*
patogenia, 459-460
Nevo(s)
displásico, 904-905
características clínicas, 904-905
morfología, 904*c*, 904*f*
flamígero (marca de nacimiento), 392
melanocíticos
características clínicas, 903
morfología, 903*c*
patogenia, 903
NF1, gen supresor, en el efecto Warburg, 216
NF2, gen supresor, 213
Niacina
funciones, 333*t*
síndrome por deficiencia, 333*t*
Nicotinamida-adenina, dinucleótido (NAD$^+$), en el metabolismo del etanol, 310
Niemann-Pick, enfermedad, 260, 872
tipo A, 257-258, 258*f*
tipo B, 257-258
tipo C, 258
Niños
cánceres, 199
diabetes de tipo 2, 779
muertes por cáncer, 467
Níquel, y carcinoma de pulmón, 539
Nitrosamidas, 338
Nitrosaminas, 229*t*, 230, 309, 338
Nivel del mar, en aumento, y salud humana, 300-301
NMYC, gen, en el neuroblastoma, 203*f*
«Nodularidad», en la enfermedad mamaria, 737
Nódulo(s)
de la cuerda vocal («pólipos»), 546
definición, 890*t*
microgliales, 850
reumatoides, 820
tiroideos
«calientes», 763
solitarios, 762
Nomenclatura. *Véase también* Terminología médica
de las lesiones cutáneas, 889, 890*t*
de los tumores, 192*t*
benignos, 190
malignos, 190-191
Norovirus, 619
NOTCH1, gen, 204
«Núcleos en vagón de carga», 421
Nucleosomas, 3-4, 3*f*
Número de grupo de diferenciación (CD), 465

O
Obesidad, 334-337
adiponectina, 336
y cáncer, 337
gástrico, 604
central, 336-337
consecuencias clínicas, 336-337
definición, 334
en EE. UU, 334
efectos indeseables, 334
etiología, 334
hormonas intestinales, 336
infancia, 336
leptina, 335-336
masiva, 336
papel de la flora intestinal, 336
y resistencia a la insulina, 776
y sensibilidad a la insulina, 776, 777*f*
tejido adiposo, 336
y venas varicosas, 390

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Obstrucción
  biliar
    aguda, 662
    crónica, 662
    extrahepática, 662
  de conducto(s)
    biliares de gran calibre, 665
    pancreático, 681, 683
  al flujo urinario
    cálculos renales, 576-578
    hidronefrosis, 577-578
  intestinal, 607-608, 609*c*
    enfermedad de Hirschsprung, 608, 608*f*
    hernia abdominal, 609
    invaginación, 608, 608*f*
  de la vena porta, 666-667
Ocludina, en las interacciones intercelulares, 12
Oftalmopatía, de la enfermedad de Graves, 760
Ojo, en la sarcoidosis, 513
Oligodendrocitos, 850
Oligodendroglioma, 881-882
  aspecto histológico, 883*c*, 883*f*
  supervivencia, 882
Oligoelementos
  función, 333*t*
  síndromes por deficiencia, 333*t*
Oligosacáridos
  ligados a N, 12-13
  ligados a O, 12-13
Oncocitoma, 578-580
Oncogenes, 200, 205, 208*c*
Oncogenia, 231-235
  Helicobacter pylori, 234-235, 235*c*
  por virus
    ADN, 232-235, 234*c*
    ARN, 231-232, 232*c*
    de Epstein-Barr, 233, 233*f*, 234*c*
    de las hepatitis B y C, 234, 235*c*
    del papiloma humano, 232-233
Oncología, definición, 190
Oncometabolismo, 216, 216*f*, 217*c*
Oncometabolito, 216
Oncoproteínas, 205, 208*c*
Opioides
  efectos adversos, 316
  prevalencia, 316
Opsoninas, en la fagocitosis, 67
Opsonización
  en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
  en el sistema del complemento, 76
Orejas peludas, herencia, 246-247
Organización de las histonas, 3-4, 3*f*
Organización Mundial de la Salud (OMS), 334
  criterios diagnósticos de diabetes, 772
  sistema de gradación del cáncer de próstata, 700
Organoclorados, exposición, 307
Órganos
  linfoides terciarios, 84
  parenquimatosos
    fibrosis, 94-95, 95*f*
    regeneración tisular, 88-89
Orgánulos
  funciones celulares, 6
  regulación, 7
  volúmenes relativos, 7*f*
Orificio cervical, con carcinoma infiltrante circundante, 720*f*
Orina, salida de microbios, 352
Ortopnea, en la insuficiencia cardíaca, 402
Osler-Weber-Rendu, enfermedad, 392
Osteítis
  deformante, 803-805
  disecante, 803, 803*f*
  fibrosa quística, 770, 803
Osteoblastoma
  manifestaciones clínicas, 808
  morfología, 809*c*
Osteoblastos, 797-798, 798*f*
Osteocitos, 798
Osteoclastos, 798, 798*f*
Osteocondroma, 810-811
  curso clínico, 811, 811*f*
  morfología, 810*c*, 811*f*
  patogenia, 810
Osteogenia imperfecta (OI), 22-23, 246, 800
Osteoma osteoide
  manifestaciones clínicas, 808
  morfología, 809*c*, 809*f*
Osteomalacia, 802-803
  alteración básica, 330-331
  cambios morfológicos, 330-331, 331*f*
  en la deficiencia de vitamina D, 330
Osteomielitis
  aguda, 807
  crónica, 807
  curso clínico, 807
  hematógena, 806-807
  manifestaciones, 806
  micobacteriana, 807-808
  morfología, 807*c*, 807*f*
  piógena, 806-807
    causa, 806
    Staphylococcus aureus, 806-807
Osteonecrosis
  causas, 806
  curso clínico, 806
  morfología, 806*c*, 806*f*
Osteopenia, 801, 803
Osteopetrosis, 800-801
  grave del lactante, 800-801
  mutaciones asociadas, 800
Osteoporosis, 803
  avanzada, 802, 802*f*
  detección, 802
  farmacoterapia, 802
  formas frecuentes, 801
  manifestaciones clínicas, 802
  morfología, 802*c*, 802*f*
  patogenia, 801, 801*f*
  posmenopáusica, 801, 801*f*
  senil, 801*f*, 823-825
  tratamiento, 802
  uso del término, 801
Osteoprotegerina (OPG), en la remodelación del hueso, 799, 799*f*
Osteosarcoma
  curso clínico, 810
  incidencia, 809
  manifestaciones clínicas, 809, 809*f*
  morfología, 810*c*, 810*f*
  patogenia, 809
Ostium
  primum, 405
  secundum, 405
Ovarios
  quistes
    foliculares, 727
    luteínicos, 727
  síndrome del ovario poliquístico, 727
  tumores, 727-731, 728*t*, 732*c*
    de Brenner, 729-730
    células germinales, 717*f*, 730
    endometrioides, 729
    frecuencia, 728*t*
    mucinosos, 729, 730*f*
    originados en los cordones sexuales, 717*f*, 730
    serosos, 728-729, 729*f*
    de la superficie epitelial, 727-728, 728*f*
    teratomas, 730-731
    tratamiento, 731
Ovillos neurofibrilares
  en el desarrollo de EA, 875, 876*f*
  en el diagnóstico de EA, 877
  en la DLFT, 878*f*
  en la EA, 877
Oxicodona, abuso, 316-317
Oxidación, en la inflamación aguda, 68
Óxido nítrico (NO)
  en la inflamación aguda, 68
  sintasa (NOS), en la inflamación aguda, 68
Oxitocina, función, 755
Ozono
  en la contaminación ambiental, 304*c*
  efectos para la salud, 302, 303*t*

P
P16, gen (*CDKN2A*), en cáncer pancreático, 687, 687*f*
Paget, enfermedad
  curso clínico, 804-805
  definición, 803
  extramamaria, 715-716, 716*f*
  fases, 804*f*
  hueso, 803-805, 804*f*
  morfología, 804*c*, 804*f*
  patogenia, 804
  del pezón, 743
  prevalencia, 804
Países en vías de desarrollo, enfermedades medioambientales, 299
Paludismo, 341, 453
  características clínicas, 453
  causas, 453
  morfología, 453*c*
  patogenia, 452, 452*f*
  prevalencia, 453
  y el VEB, 233
Panarteritis nudosa (PAN), 141*t*, 161-162, 386-387
  características clínicas, 387
  morfología, 386*c*, 387*f*
Pancoast, tumores, 540
Páncreas, 309*t*
  adenocarcinoma ductal infiltrante, 686-689
  anular, 680
  autodigestión, 679
  cáncer
    de la cabeza pancreática, 688-689
    características clínicas, 688-689
    influencias ambientales, 688
    morfología, 688*c*, 688*f*
    patogenia, 687-688, 687*f*
  diabético, 782
  dividido, 680
  ectópico, 680
  endocrino, 772
    diabetes mellitus, 772
    funciones, 679
    trastornos, 679
  exocrino
    composición, 679
    enfermedades, 679-680
  en la hemocromatosis, 657
  localización, 679
  malformaciones congénitas, 680
    agenesia, 680
    páncreas
      anular, 680
      dividido, 680
      ectópico, 680
    quistes, 680
Pancreatitis, 680-685, 685*c*
  aguda, 37, 37*f*, 680-683
    características clínicas, 682-683
    etiología, 680-683, 681*t*
    hallazgos analíticos, 683
    morfología, 681*c*-682*c*, 683*f*
    patogenia, 681
    seudoquistes pancreáticos, 683, 683*c*, 684*f*
    tratamiento, 683
  en el alcoholismo crónico, 312
  autoinmunitaria, 162, 684
  crónica, 683-685
    características clínicas, 684-685
    diagnóstico, 685
    etiología, 683-685
    idiopática, 253
    morfología, 684*c*, 685*f*
    patogenia, 684
    pronóstico, 685
  hereditaria, 683
  idiopática, 681
  tropical, 683
Pandemia, gripe, 524
Papanicolaou, prueba (citología cervicovaginal), 198, 238, 238*f*, 718-719
Papilomas laríngeos, 546
Papilomatosis, definición, 890*t*
Pápulas
  definición, 890*t*
  del liquen plano, 893, 893*f*
Paquigiria, 861
Paracetamol
  hepatotoxicidad, 651-652
  reacciones adversas, 314
  sobredosis, 317*c*, 639, 640*f*
Parálisis
  cerebral, 862
  de nervios craneales, 750
Paraqueratosis, definición, 890*t*
Parásitos intestinales, 350
Paratiroidectomía, 771
Parche, definición, 890*t*
Parénquima, 190
Parkinson, enfermedad (EP), 46-47, 877-879
  características clínicas, 879
  causas, 879
  morfología, 878*f*, 879*c*
  patogenia, 879
Parkinsonismo, 879
Partículas, efectos para la salud, 303*t*
Parto, transmisión de microbios, 352
Parvovirus B19, 283*f*
Patau, síndrome
  características clínicas, 265*f*
  cariotipo, 265*f*
Patogenia, definición, 31, 32*f*
Patógenos
  diseminación hematógena, 351-352
  piógenos, 78-79
Patología, 31
  definición, 1
  introducción, 31
Patólogos
  papel, 31
  quirúrgicos, 194-195
Patrones moleculares asociados
  a las lesiones (DAMP), 60, 122
  a patógenos (PMAP), 59-60, 122
PCP (1-[1-fenilciclohexil]piperidina), 317
PDGF. *Véase* Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
Pene
  lesiones, 692*c*
    inflamatorias, 691
  malformaciones, 691
  neoplasias, 691-692
Pénfigo, 895-896
  características clínicas, 896
  foliáceo, morfología, 896, 896*c*, 898*f*
  patogenia, 896
  variantes, 895
  vulgar
    como enfermedad mediada por anticuerpos, 139*t*
    morfología, 896, 897*f*
Penfigoide
  ampolloso, 896-898
    características clínicas, 897-898
    comparada con el pénfigo vulgar, 896-897
    morfología, 897, 898*f*
    patogenia, 896-897, 898*f*
  gestacional, 897-898
Péptido(s)
  natriuréticos miocárdicos, en la regulación de la presión arterial, 365
  parecido al glucagón-1 (GLP-1), 775
  YY (PYY), 336
    y saciedad, 336
    secreción, 336
Pérdida
  de nefronas, 555
  de sangre
    anemia, 443
    crónica, 443

booksmedicos.org

Perfiles moleculares en el diagnóstico del cáncer, 239-241, 240*f*
Perfusión mala, y reparación tisular, 93
Pericarditis, 436-437
  aguda bacteriana, 437, 437*f*
  características clínicas, 437
  constrictiva, 437
  crónica, 437
  tras un IM, 417-418, 418*f*
  en el LES, 156
  morfología, 437*c*
Periodontitis, 584
Permeabilidad aumentada
  en la inflamación aguda, 60-62, 61*f*
  principales mecanismos, 61*f*
Peroxisomas, función, 7, 7*f*
Pescado en la dieta, 337-338
Peso corporal
  edema, 98
  y equilibrio de energía, 334, 335*f*
Pesticidas, exposición, 307
Petequias
  en la autopsia del SMSL, 281*c*
  en la hemorragia, 100-101, 101*f*
  en los trastornos hemorrágicos, 485
Peutz-Jeghers, síndrome, 626-627, 627*t*, 628*f*
Peyer, placas, 128
Pezón, enfermedad de Paget, 743
Pick, enfermedad, 877
Piel
  en la esclerosis sistémica, 159, 161*f*
  infección microbiana, 349, 349*t*
  en el LES, 156, 156*f*
  de naranja, 99-100, 391
  proliferaciones melanocíticas, 907*c*
    melanoma, 905-907
    nevo
      displásico, 904-905
      melanocítico, 903
  salida de microbios, 352
  tumores, 899-907
    epidérmicos malignos, carcinoma
      basocelular, 902
      epidermoide, 900-901
    neoplasias epiteliales benignas, 899
    queratosis
      actínicas, 900
      seborreicas, 899-900
Pielonefritis, 783
  aguda, 564-567
    curso clínico, 566
    morfología, 565*c*-566*c*, 565*f*
    patogenia, 564-565, 565*f*
  crónica, 566-567
    cicatrices, 566*f*
    curso clínico, 566-567
    morfología, 566*c*, 566*f*
    obstructiva, 566
    por reflujo, 566
  con necrosis papilar, 565-566
Piernas, arqueamiento, 331, 331*f*
PIGA, gen, 451
Pigmentación cutánea, en la hemocromatosis, 657
Pigmentos
  depósitos anormales, 54*c*
  papel en la lesión celular, 52-53
Pinocitosis, 10-11, 13
Pirógenos, 86-87
  endógenos, 86-87
  exógenos, 86-87
Piroptosis, 40-41, 41*c*
PiZ, mutación, en la hepatopatía metabólica hereditaria, 658
PKD1, gen, mutaciones, 574
Placa(s)
  ateroesclerótica(s), 374*c*-376*c*, 375*f*, 378
    cambios agudos, 377-378, 377*f*, 410, 410*f*
    componentes, 374-376
    estable, 378
    factores que determinan la erosión, 410
    inflamación, 377-378
    neovascularización, 374-376, 375*f*
    residual, 397, 397*f*
    rotura, 376*f*-377*f*, 377-378
    trombosis, 409
    ulcerada, 374, 375*f*
    vasoconstricción, 409
  de ateroma, estructura básica, 370, 370*f*
  de crecimiento, en el desarrollo del ueso, 798, 799*f*
  definición, 890*t*
  en el desarrollo de la EA, 875, 876*f*
  en la EM, 872, 872*f*
  eritematosas de la psoriasis, 892, 893*f*
  fibrosas, en ateroesclerosis, 374-376
  neuríticas
    en la EA, 876*f*, 877
    en la estadificación de la EA, 877
Placenta, transmisión de microbios, 352
Plaquetas
  deficiencias, 485
  en la hemostasia, 103*c*
  en las glomerulopatías, 554
  papel en la hemostasia, 102*f*
Plásmidos, y lesión bacteriana, 354
Plasmina, en la cascada de la coagulación, 106*f*
Plasmodium falciparum, ciclo vital, 452*f*, 453
Pleotropía, 245
Pleura, enfermedades, 544
  derrame pleural y pleuritis, 544
  hemotórax, 544
  mesotelioma maligno, 544-545
  neumotórax, 544
  quilotórax, 544
Plexo coroideo, 850
Ploidía del ADN (ácido desoxirribonucleico), en el neuroblastoma, 288
Plomo
  absorbido, 304-305
  efectos para la salud, 304
  exposición, 304
Plummer, síndrome, 762*c*, 762*f*
Pneumocystis, en el huésped inmunodeprimido, 534-535
Pneumocystis jiroveci (llamado antes *P. carinii*), 534
Podocitos
  borramiento de los pedicelos, 555, 557*f*
  de la pared capilar glomerular, 551
Poiquilocitosis, en la talasemia, 449-450
Polaridad celular, 7
Policariones, 358*c*
Policitemia, 459
  clasificación fisiopatológica, 459*t*
  primaria, 459
  vera, 484
    características clínicas, 484-485
    diagnóstico, 483
    morfología, 483*c*
Polidactilia, 274*f*
Polidipsia, 778, 779*f*
Polifagia, 778, 779*f*
Polimicrogiria, 861
Polimiositis, 844, 845*f*
Polimorfismos
  asociados a enfermedad, 2
  de un solo nucleótido (SNP), 2-3, 293
    alta densidad, 295-296
    nuevos tipos, 293
Polineuropatía, 837
  desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), 837*t*, 838
Poliomavirus, 867, 868*c*
Poliovirus, en el SNC, 867
Poliploidía, 262-263
Pólipo(s)
  de colon, 626-633, 634*c*
    hamartomatosos, 626-627, 627*t*, 628*f*
      morfología, 626*c*, 628*f*
      pólipos juveniles colónicos, 626, 628*f*
      síndrome de Peutz-Jeghers, 626-627, 628*f*
    hiperplásicos, 627
      morfología, 627*c*, 628*f*
      patogenia, 627
    inflamatorios, 626
    juveniles, 626, 628*f*
  denominación, 191*f*
  endocervical, 720
  endometrial, 724-725
  gástricos, 603
    adenoma gástrico, 603-604
    de glándulas fúndicas, 603
    inflamatorios e hiperplásicos, 603
  tumores, 607*c*
Poliposis
  adenomatosa de colon (APC), 213
  juvenil, 627*t*
Poliquistosis renal
  del adulto, 574-575, 576*c*
    curso clínico, 574-575
    morfología, 574*c*, 575*f*
    patogenia, 574, 574*f*
  forma infantil, 575
    curso clínico, 575
    morfología, 575*c*
Polirribosomas, 12
Poliuria, 778, 779*f*
Polivasculitis microscópicas, 387-388
  características clínicas, 387-388
  morfología, 388*c*
  en los trastornos inmunitarios, 387
Polvo
  de carbón, neumopatías, 509-510, 509*t*
  mineral, 308
Pompe, enfermedad, 260, 261*t*
Pontiac, fiebre, 521-522
Potenciadores, 2, 2*f*
Potencial ilimitado para la replicación (inmortalidad), 218-219, 219*c*, 219*f*
Pott, mal, 807-808
Prader-Willi, síndrome, 273
  base molecular, 272-273, 272*f*
  características clínicas, 272
  genética, 272*f*
  pacientes con citogenética normal, 272
Predisposición hereditaria, en el diagnóstico de cáncer, 239
Preeclampsia, 735
  cambios morfológicos, 735*c*
  características clínicas, 735
  causas, 735
Prematuridad
  factores de riesgo, 277
  inmadurez de los sistemas orgánicos, 277
Preparados de heparina, bajo peso molecular, 488
Presión
  arterial, en la respuesta de fase aguda, 87. *Véase también* Hipertensión
  hidrostática
    incremento, 99, 99*f*
    vascular, 98, 99*f*
  intracraneal (PIC), elevación, 850
  osmótica
    coloide, 98, 99*f*
    del plasma reducida, 99, 99*f*
Prinzmetal, angina, 390
Priones, 342*t*
Procallo, en la fractura ósea, 805-806
Procariotas, 342-344
Proceso raquítico, 331
Procoagulantes, en la ateroesclerosis, 372
Proctitis ulcerosa, 624-625
Proctosigmoiditis ulcerosa, 624-625
Productos proteicos, 205
Profesiones, cánceres relacionados, 198*t*
Progeria, 11
Prognatismo, 753
Programas de vigilancia en la EII, 626
Progresión tumoral, 204
Proliferación
  celular
    elementos clave, 24
    en la formación de cicatrices, 90
    normal, 205
  en la reparación tisular, 88
Prolongaciones axónicas, 835
Promotores, 2, 2*f*, 230, 230*c*
  tumorales, 230, 230*c*
Pronóstico y comportamiento, en el diagnóstico de cáncer, 239
Proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), en la hipercolesterolemia familiar, 250
Prostaglandinas (PG), 72*t*
  clasificación, 72-73
  en la inflamación aguda, 75*f*
  inhibidores farmacológicos, 73
  producción, 71-72, 72*f*
Prostatitis, 698*c*
  características clínicas, 698
  categorías, 697
  diagnóstico, 697-698
  granulomatosa inespecífica, 697-698
Proteasas
  múltiples y diferentes, en la invasión de las células tumorales, 220-221
  neutras, en la inflamación aguda, 68
Proteína(s), 213
  adaptadoras, en la transmisión de señales celulares, 18
  del amiloide A sérico (SAA), 86-87
  del antígeno leucocítico humano (HLA), en la enfermedad celíaca, 613
  circulantes, 60
  citosólicas, 6
  clatrina, 9, 10*f*
  depósitos anormales, 54*c*
  de fase aguda, 86-87
  función celular, 1
  gliofibrilar ácida (GFAP), 11, 882
  glucosilación, 12-13
  del grupo de la caja 1 de alta movilidad (HMGB1), en el shock séptico, 116-117
  lesiones celulares causadas, 51-52, 52*f*
  de la matriz extracelular (MEC), en la angiogenia, 91
  de la membrana
    basal glomerular (MBG), mutaciones de los genes que codifican, 562
    plasmática, 8-9
      funcionamiento, 9
      de los canales, 9, 10*f*
      transportadoras, 9, 10*f*
  merlina, 846
  de los músculos esqueléticos, 840, 840*f*
  priónica (PrP), 869
  del retraso mental familiar (FMRP), 269-271, 270*f*
  de secuencia homeótica (HOX), 276
  del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), 171
  de superficie, modificación microbiana, 356
  de unión al retinol (RBP), 327, 327*f*
  vertiente extracelular, 9
Proteína AA, en la amiloidosis, 184-185
Proteína Aβ
  en el diagnóstico de la EA, 875
  en la enfermedad de Alzheimer, 875, 876*f*
Proteína C reactiva (PCR), 86-87, 372*f*
Proteína M, en mieloma, 472
Proteoglucanos, 23, 23*f*
Proteómica, 347
Proteosomas
  en la eliminación del agua de deshecho celular, 13, 14*f*
  función, 6
Protooncogenes, 201-202, 205, 208*c*
Protooncoproteína ABL, 207, 208*c*
Protozoos
  características, 342*t*
  categorías, 345
Proyecto Genoma Humano, 243
Prueba(s)
  de ácidos nucleicos, 347
  de aglutinación plaquetaria con ristocetina, 490
  cruzadas de la sangre, 162
  cutánea con derivado proteico purificado (PPD), 142
  de la tuberculina (Mantoux), 526

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Prurito, en la cirrosis, 641
Pseudomonas aeruginosa, 521, 894
Psoriasis, 142-143, 143*t*, 892-893
  características clínicas, 892-893
  morfología, 892*c*, 893*f*
  patogenia, 892
Pulmón(es)
  enfermedad(es)
    primaria, 495
    y trastornos
      atelectasia, 495-496
      crónicos intersticiales, 506-515
      infecciones pulmonares, 519-537
      lesiones pleurales, 544-545
      por obstrucción de la vía respiratoria, 498-506, 499*t*
      obstructiva frente a restrictiva, 498
      de origen vascular, 515-519
      síndrome de dificultad respiratoria aguda, 496-497
      de la vía respiratoria alta, 545-547
  en la esclerosis sistémica, 160
  función, 495
  infarto, 115
  inflamación
    aguda, 81*f*
    crónica, 81, 81*f*
  en la insuficiencia cardíaca izquierda, 401-402
  en el LES, 156
  mecanismos defensivos, 520*f*
  «en panal», 506-507
  en la sarcoidosis, 513
  tuberculosis, 36-37, 37*f*
Punción-aspiración con aguja fina, en el diagnóstico de cáncer, 237-238
Púrpura
  en la hemorragia, 100-101
  trombocitopénica, 139*t*
    inmunitaria (PTI), 488-491
    trombótica (PTT), 491-492, 571-572, 571*t*
      debut típico, 572
      definición, 488
      patogenia, 488-489
Pus, definición, 60
Pústula, definición, 890*t*

Q
Quemadura(s)
  aspecto, 318
  definición, 318
  eléctricas, 320
  de espesor
    completo, 318
    parcial, 318
  gravedad clínica, 318
Queratinocitos, 889
Queratoconjuntivitis, en el síndrome de Sjögren, 158
Queratosis
  actínica, 900
    características, 900
      clínicas, 900
    morfología, 901*c*, 901*f*
  seborreica, 899-900
    causas, 900
    morfología, 900*c*, 900*f*
Quernícteron, en la hidropesía fetal, 284
Quiloceles, 692
Quilopericardio, 391
Quilotórax, 391, 544
Quimiocinas, 74-75
  actividades, 74-75
  clasificación, 74
  funciones, 75
  en la inflamación aguda, 75
  en los tejidos diana de las metástasis, 222
Quimiotaxia de los leucocitos, 65
Quiste(s)
  de chocolate, 722
  congénitos, pancreáticos, 680
  dentígeros, 590
  foliculares, de los ovarios, 727
  hidatídicos, 650
  luteínicos, ováricos, 727
  odontógenos, 590
  óseo aneurismático (QOA), 814
    morfología, 814*c*, 815*f*
    patogenia, 814
    radiología, 814, 815*f*
    tratamiento, 814
  periapicales, 590
  renales, 573
  sinovial, 826

R
Rabdomiomas
  características, 438
  cardíacos, 437
Rabdomiosarcoma, 193*f*, 830
  alveolar, 830
  embrionario, 830
  morfología, 830*c*, 830*f*
  pleomorfo, 830
  subtipos, 830
  tratamiento, 830
Radiación ionizante
  corporal total, 323, 323*t*
  dosis umbral, 322*t*
  efectos
    biológicos
      carcinogenia, 321
      fibrosis, 321-322, 321*f*
      lesión del ADN, 321
      principales determinantes, 320-321
      sobre los sistemas orgánicos, 322-323, 322*f*, 322*t*
    sobre el SNC, 874
  irradiación corporal total, 323, 323*t*
  lesiones causadas, 320-323, 323*c*
  y riesgo de cáncer, 323
Radón
  efectos para la salud, 303
  riesgo de cáncer, 323
RANK:OPG, cociente, 799
Ranke, complejo, en la tuberculosis primaria, 528
Raquitismo, 802
  cambios morfológicos, 330-331, 331*f*
  en la deficiencia de vitamina D, 330
RAS, oncogén, 206-207, 206*f*, 208*c*, 230
Raynaud, fenómeno, 390
Raza, y cáncer de mama, 741
Razón de probabilidad, 147, 148*t*
RB. *Véase* Gen del retinoblastoma
RE. *Véase* Retículo endoplásmico
Reacción(es)
  adversas a fármacos
    ácido acetilsalicílico, 314
    definición, 312
    estrógenos exógenos, 313-314
    frecuentes, 312, 313*t*
    paracetamol, 314
    a sustancias de venta sin receta, 314
  alérgicas. *Véase también* Reacciones de hipersensibilidad
    a hemoderivados, 492-493
    manifestaciones clínicas, 139*c*
  estimulada por IgE, 137
  de fase I, en el metabolismo, 301-302
  de fase II, en el metabolismo, 301-302
  hemolíticas a los hemoderivados, 493
  de hipersensibilidad, 81, 121, 132-133
    causas, 134
    clasificación, 134-145, 135*t*
    inmediata (tipo I), 135, 135*t*, 139*c*
      alteraciones causadas, 137, 138*t*
      desarrollo de alergias, 136-139, 139*c*
      fases, 138*f*
      manifestaciones clínicas y patológicas, 136-137, 138*f*, 139*c*
      predisposición genética, 503
      secuencia de acontecimientos, 135-136, 136*f*, 139*c*
    mecanismos, 135, 135*t*
    mediada
      por anticuerpo (tipo II), 137-139, 139*t*, 140*f*
      por células (tipo IV), 135, 135*t*, 141-142, 143*t*
        citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+, 142-145
        inflamación mediada por linfocitos T CD4+, 142, 144*f*
        mecanismos, 142, 143*f*, 145*c*
      por linfocitos T CD4+, 142
      por inmunocomplejos (tipo III), 139-140, 141*f*, 141*t*
        en el LES, 153
        local, 141
        sistémica, 139-142, 141*f*
    patogenia, 142*c*
    tipo tardío, 81, 142, 144*f*
  inflamatoria
    mediada por linfocitos T CD4+, 142, 144*f*, 145*c*
    pasos, 57
    secuencia de fenómenos, 58*f*
  inmunitaria(s)
    causadas por alteraciones celulares, 32
    inflamaciones causadas, 59
    lesivos, 134
  leucemoides, 87
  medicamentosas, mecanismo responsable, 142
  transfusionales, en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
  de la tuberculina, 142
  urticariales alérgicas, 491
Receptor(es)
  del ácido retinoico (RAR), 327-328
  activado
    por el proliferador del peroxisoma (PPAR), 328
    por proteasa (PAR), 105
  activador
    del ligando de NF-kB (RANKL), en la remodelación ósea, 799, 799*f*
    de NF-kB (RANK), en la remodelación ósea, 799, 799*f*
  barredores, en la fagocitosis, 67
  de hormona tiroidea (TR), 755
  del factor
    de crecimiento
      epidérmico (EGF)
        en la patogenia del carcinoma de pulmón, 538
        en la secuenciación de la transducción de señales, 206
      de fibroblastos 3 (FGFR3), 702-703
    de necrosis tumoral (TNF), en la apoptosis, 39, 39*f*
  de los fagocitos, 67, 67*f*
  Fas (CD95), en la apoptosis, 39, 39*f*
  de lectinas de tipo C (CLR), en la inmunidad innata, 123
  del linfocito B (BCR), 127-128, 128*f*, 132
  del linfocito T (TCR), 126*f*, 134*c*
    antígenos peptídicos reconocidos, 124, 126*f*
    en el LES, 152
  de manosa-6-fosfato (M6P), 12-13
  de manosa del macrófago, en la fagocitosis, 67
  parecidos a NOD (NLR), 122*f*, 123
  retinoico X (RXR), 327-328
  de tipo *Toll* (TLR), 122*f*
    en la inmunidad innata, 122-123
    en la respuesta inflamatoria, 59-60
    en el shock séptico, 116-117
Rechazo
  del injerto
    agudo
      celular, 162, 164*c*, 166*f*
      mediado por anticuerpos, 164, 164*c*
    clasificación, 163-165
    hiperagudo, 162, 164, 165*f*
    mecanismos, 162-168, 165*f*-166*f*
  del trasplante, 162, 168*c*. *Véase también* Rechazo del injerto
    crónico, 164, 165*c*, 167*f*
    y mecanismos de rechazo del injerto, 162-168, 165*f*-166*f*
    y métodos para aumentar la supervivencia del injerto, 162-166
    y reconocimiento y rechazo del aloinjerto, 162
Reconocimiento por linfocitos T, de los microbios reducido, 357
Recuento
  de cromosomas humanos, 262-263
  de plaquetas, 487
Reed-Sternberg, células (RS), 181, 474-475, 474*f*
  características, 475
  en el linfoma de Hodgkin, 475*f*, 476-477
Reflujo vesicoureteral (RVU), 565
Regeneración de tejidos, 87-88
  en el hígado, 89
  mecanismo, 88-89
Regulador(es)
  de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 612, 679
  de la transcripción
    SLUG, 213
    TWIST, 213
Regurgitación, en la cardiopatía reumática, 425
REL. *Véase* Retículo endoplásmico liso
Renina, en la regulación de la presión arterial, 365
Reordenamientos génicos, 204*c*
  identificación de patógenos, 202
  tumores malignos, 201-202
Reparación
  reacciones, 87-88
  tisular
    angiogenia, 90-91
    por cicatrización, 89-92, 90*f*, 92*c*-93*c*
    complicaciones, 93
    degeneración celular y tisular, 88-89
    depósito de tejido conjuntivo, 91-92
    factores que influyen, 93
    fibroblastos, 91-92
    mecanismos, 87-88, 87*f*
    mediante regeneración, 89*c*
    papel de la proliferación celular, 88
    remodelado del tejido conjuntivo, 92
    resumen, 87-88
Repeticiones palindrómicas cortas separadas por espacios regulares agrupadas (CRISPR), 5-6
RER. *Véase* Retículo endoplásmico rugoso
«Resfriado común», 545
Resistencia
  a antibióticos, 348
  a la insulina
    y cáncer, 337
    defectos funcionales, 776
    definición, 776
    obesidad, 336, 776
  vascular periférica, en la regulación de la presión arterial, 364-365, 365*f*
Respuesta(s)
  celulares, 31-32, 32*f*. *Véase también* Adaptaciones
  inflamatoria
    en el desarrollo de EA, 875
    función fisiológica, 65
  inmunitaria
    adaptativa, 130
      captura y exposición de antígenos, 130, 131*f*
      inmunidad mediada por células, 130-134, 131*f*-132*f*
    innata, 133
    normal, 121-124, 134*c*
    en pacientes con trisomía, 266
    rechazo, 132
  de fase aguda, en la inflamación, 86
  a las proteínas no plegadas, 12, 45-47, 46*f*, 46*t*
Respuestas Th2, 137
Restos nefrogénicos, en el tumor de Wilms, 290-291
Restricción por el complejo principal de histocompatibilidad (CPH), 126
Retículo endoplásmico (RE)
  aparato de Golgi, 12-13
  catabolismo intracelular, 13, 14*f*
  composición, 7*f*, 12
  función de edición, 12
  hipertrofia, 33-34
  liso (REL), 7*f*, 12-13
    compuestos metabolizados, 13
    funciones, 6
  y respuesta a las proteínas no plegadas, 45-47, 46*f*, 46*t*
  ribosomas rodeados por membrana, 12

booksmedicos.org

rugoso (RER), 7*f*
composición, 12
proteínas, 6, 7*f*
Reticulocitos, 442
Retinitis pigmentaria, 46*t*, 245
Retinoblastoma pediátrico, 289, 290*f*
características clínicas, 289
morfología, 289*c*
Retinoides, 327, 749
efectos metabólicos, 328
uso clínico, 328
Retinol, 327, 327*f*
Retinopatía
en la anemia drepanocítica, 447
de la diabetes, 779, 780*f*, 783
no proliferativa, 783
de la prematuridad, patogenia, 279
proliferativa, 783, 784*f*
Retraso
del crecimiento intrauterino, 277-278
mental
en niños con fenilcetonuria no tratada, 254
en el síndrome
del cromosoma X frágil, 269-270, 270*f*
de Prader-Willi, 272
Rett, síndrome, 860
Rickettsia, 343
Riedel, tiroiditis, 162, 760
Riesgo(s)
ambientales, 299
relativo, 147, 148*t*
Rinitis alérgicas, 137, 138*t*
Riñones
amiloidosis, 186
enfermedades
quísticas, 573-576
poliquistosis autosómicas dominantes, 574-575, 576*c*
quistes simples, 573-574
vasculares, 572*c*
en la esclerosis sistémica, 160
en esponja medular, 575
en la exposición al plomo, 304*f*, 305
funciones, 549
en el LES, 154
lesión aguda, 550
neoplasias, 578-580
carcinoma de células renales, 578-580
oncocitoma, 578-580
tumor de Wilms, 580
en la regulación de la presión arterial, 365
Rodamiento de las células, 62-63, 64*f*
«Rosario raquítico», 331
Rosenthal, fibras, 850
Rotavirus, 619
Roth, manchas, 427
Rotura
miocárdica, tras un IM, 417, 418*f*
prematura de membranas (RPM), 277
RTK. *Véase* Tirosina cinasas receptoras
Rubéola materna, 275-276
Russell, cuerpos, 474

S
Salicilismo, 314
Salmonelosis, 615*t*, 617-618
Salpingitis, 727*f*
Sanger, secuenciación, 294
Sangre
en la exposición al plomo, 304*f*, 305
salida de microbios, 352
siembra de los microbios, 351
Sarcoidosis, 512-514, 514*c*
alteraciones inmunitarias, 513
clasificación, 512
epidemiología, 512
etiología y patogenia, 512-513
con inflamación granulomatosa, 85, 86*t*
manifestaciones clínicas, 514
morfología, 513*c*, 513*f*
remisiones, 514
Sarcoma. *Véase también* Ewing, sarcoma
botrioideo de vagina, 717
denominación, 190-191
origen, 827-828
pleomorfo indiferenciado (SPI), 831-832
morfología, 832*c*, 832*f*
tratamiento, 832
reordenamientos génicos, 202
sinovial, 831
incidencia, 831
morfología, 831*c*, 831*f*
tratamiento, 831
tejidos blandos, 827
Schaumann, cuerpos, en la sarcoidosis, 513
Schiller-Duval, cuerpos, en el tumor del saco vitelino, 695
Schwann, células, en el neuroblastoma pediátrico, 287
Schwannomas
aspecto histológico, 846, 847*f*
definición, 846
morfología, 846*c*
neurofibromatosis de tipo 2 familiar, 846
Secreción(es)
células especializadas, 12-13
orales, salida de microbios, 352
respiratorias, salida de microbios, 352
vaginal, 716
Secuencia
en las malformaciones congénitas, 274-275, 275*f*
del oligohidramnios, 274-275, 275*f*
Secuenciación
del genoma. *Véanse también* Sanger, secuenciación; Tecnología de secuenciación
pangenómica, 240, 296*f*
Selección
darwiniana, en la carcinogenia, 204
negativa, en la tolerancia inmunitaria, 145
Selectinas, en la inflamación aguda, 63, 64*f*, 64*t*
Selenio, 338
funciones, 333*t*
síndrome por deficiencia, 333*t*
Seminoma, 693-694, 694*f*, 694*t*
características clínicas, 696
uso del término, 191
Senescencia
celular, 33
y señales promotoras del crecimiento, 208
inducida por p53, 211
replicativa, 54-55, 55*f*
Sensibilidad por contacto, 142-143, 143*t*
Señalización celular, 16, 17*f*
categorías de receptores, 16, 17*f*
clasificación, 16
extracelular célula a célula, 16
proteínas receptoras, 16, 17*f*
vías de transducción, 16-18, 17*f*
factores de transcripción, 19
ligandos de las proteínas Wnt, 18
proteínas de señalización, 18-19
receptores
acoplados a proteína G, 18
asociados con actividad quinasa, 18
de la familia Notch, 18
nucleares, 18
tirosina cinasa, 18
tirosina cinasas no receptoras, 18
Sepsis, insuficiencia de los sistemas orgánicos, 319
Serología, 346-347
Serotonina (5-hidroxitriptamina), como mediadora de inflamación, 71
Seudoartrosis, formación, 806
Seudogota, 823
características, 825
morfología, 825*c*
patogenia, 826*f*
Seudopólipos en la colitis ulcerosa, 625
Seudoquistes pancreáticos, 683, 683*c*, 684*f*
Seudotumor inflamatorio, 162
Sexo e incidencia, en el cáncer de mama, 740*f*, 741
Sézary, síndrome, 477
SF3B1, gen, 468
Sheehan, necrosis hipofisaria posparto, 487
Shigelosis, 615*t*, 617
características clínicas, 617
morfología, 617*c*
patogenia, 617
Shock, 16, 116-119, 119*c*
causas, 116
definición, 116, 119
fases, 118-119
hipovolémico, con las quemaduras, 318-319
manifestaciones clínicas, 119
morfología, 119*c*
principales tipos, 116*t*
pronóstico, 119
séptico, 116-118, 119*c*
activación y lesión endotelial, 117-118
alteraciones metabólicas, 118
disfunción orgánica, 118
gravedad y resultado, 118
incidencia, 116
inducción de un estado procoagulante, 104*f*-105*f*, 117-118
mecanismos inmunodepresores, 116-117
patogenia, 116-118, 116*t*, 117*f*
quemaduras, 319
reacción inflamatoria, 59*t*
respuestas inflamatorias, 116-117
Sialoadenitis, 588, 588*f*
autoinmunitaria, 588
bacteriana, 588
mucocele, 588*f*
Sideroblastos en anillo, 481
Sievert (Sv), 320
Sífilis, 705-707, 705*t*, 708*c*
aneurismas aórticos, 379
con inflamación granulomatosa, 86*t*
manifestaciones variadas, 706*f*
secundaria, 357*f*
Silenciamiento génico, 4, 5*f*
Sílice, enfermedades pulmonares, 509*t*
Silicosis, 510-511, 512*c*
avanzada, 510*f*
características clínicas, 511
incidencia, 510
morfología, 510*c*-511*c*, 510*f*
Silla turca, alteraciones radiológicas, 750
Símbolos génicos, 205
Sinartrosis, 817
Síndrome(s)
adrenogenitales, 789, 790*c*
alcohólico fetal
en el alcoholismo crónico, 312
malformaciones, 275-276
por anticuerpos antifosfolipídicos
formas, 109
en el LES, 151, 153
autoinflamatorios
producción excesiva de citocina IL-1, 185
en la respuesta inflamatoria, 60
de cáncer de colon hereditario no poliposo (SCCHNP), 226-227, 227*c*-228*c*
lugares de mutación, 630
patrones habituales, 630, 630*t*
«por cepacia», en la fibrosis quística, 253*c*
colestásicos, 659-665
atresia biliar, 663, 664*t*
colangiopatías autoinmunitarias, 663-665
colestasis, 661-662
neonatal, 662
defectos en el metabolismo intracelular de la bilirrubina, 661
fisiopatología de la ictericia, 660-661
formación de bilirrubina y bilis, 659-660, 660*f*
coronario agudo, 409-410, 410*f*
del cromosoma X frágil, 244, 271*c*
árbol genealógico, 269, 270*f*
fenotipo físico característico, 269
mutación causante, 269
patogenia, 269-270, 270*f*
patrones de transmisión, 269
permutaciones, 269
por deleción 22q11.2, 293*f*
características clínicas, 266
detección mediante FISH, 293*f*
de desmielinización osmótica, 872
de dificultad respiratoria (SDR), 277
aguda (SDRA), 118, 496-497, 497*c*
alvéolos, 497*f*
características clínicas, 497
curso clínico, 496
DAD, 498*f*
inducido por radiación, 322-323, 322*f*
morfología, 496*c*-497*c*, 498*f*
patogenia, 496
por quemaduras, 319
reacción inflamatoria, 59*t*
neonatal, 279*c*
características clínicas, 278-279
causas, 278
defecto fundamental, 278
enfermedad pediátrica, 278-279
fisiopatología, 278, 279*f*
morfología, 278
patogenia, 278
hemolítico urémico (SHU), 172, 491-492
aparición del atípico, 572
asociado a toxina Shiga, 572
atípico, 572
definición, 488
mediado por la toxina Shiga, 571-572, 571*t*
patogenia, 489
de hemorragia
alveolar difusa, 519, 519*f*
pulmonar, 519, 519*c*, 519*f*
hepatorrenal, en la insuficiencia hepática, 640
de herniación, 851, 852*f*
de hiper-IgM
características, 170
ligado al cromosoma X, 173*c*
tratamiento, 170-171
de hiperviscosidad, 108, 474
de hipoventilación, y obesidad, 337
de inmunodeficiencia adquirida (sida), 172, 348
afectación del SNC, 181
características, 173
clínicas, 177
efectos de los fármacos antirretrovirales, 181
infecciones oportunistas, 177
tumores, 177, 180-181
epidemiología, 172
infección por *Mycobacterium avium*, 359, 359*f*
morfología, 182*c*
patogenia, 173-174, 177*c*, 182*c*
pronóstico a largo plazo, 182
transmisión, 174
tuberculosis en pacientes, 532
del intestino irritable (SII). *Véase también* Enfermedad inflamatoria intestinal
linfoproliferativo
autoinmunitario (SLPA), 145
ligado al cromosoma X (XLP), 461
de malformación, 275
mano-pie, en la anemia drepanocítica, 447
metabólico, 336-337
en la ateroesclerosis, 372
definición, 655
mielodisplásicos (SMD), 481, 484*c*
características clínicas, 481-482
morfología, 481*c*
patogenia, 481-482
de muerte súbita del lactante (SMSL), 280-281, 281*c*-282*c*
definición, 280
factores, 281*t*
de riesgo, 280-281
morfología, 281*c*
patogenia, 280-281
nefrítico, 555
nefrótico, 99, 99*f*, 550, 555
causas, 557*t*
enfermedades, 563*c*-564*c*
que produce lesiones glomerulares, 550

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Síndrome(s) *(cont.)*
de neoplasia endocrina múltiple (MEN), 794
tipo 1, 794
tipo 2, 795
tipo 2A, 795
tipo 2B, 795
neumónicos, 521*t*
del nevo displásico familiar, 904-905
del ovario poliquístico, 727
paraneoplásicos, 236, 237*c*, 236*t*, 543, 580, 886
poliendocrinos, suprarrenalitis autoinmunitaria, 795
de poliposis
adenomatosa familiar (PAF), 603, 629-630, 630*f*
herencia, 214
patrones frecuentes, 627*t*, 630*t*
digestiva, 627*t*
por radiación, aguda, 323
de reconstitución inflamatoria inmunitaria (SRII), 868
respiratorio del Oriente medio por coronavirus (MERS CoV), 347
de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), 62, 486
seco, en la sarcoidosis, 513
de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), 755
del seno enfermo, 420
del shock tóxico, 118
torácico agudo, en la anemia drepanocítica, 447
tras el tratamiento de la enfermedad de Lyme, 823
trombocitopénico inducido por heparina (TIH), 109
de tumores familiares, 886-887
de la úlcera rectal solitaria, 626
de la válvula flotante, 247
velocardiofacial, 266-267, 269*c*
de la vena cava
inferior, 391
superior, 391
Síntesis
de colágeno
en la cicatrización de las heridas, 91-92
en enfermedades inflamatorias crónicas, 95*c*
del hemo, efectos del plomo, 305
de surfactante, regulación hormonal, 278
Sinusitis granulomatosa, 388
Sistema
del citocromo P-450, 199-200, 301-302
del complemento, 60, 172
activación, 76, 76*f*
defectos, 172*t*
definición, 75-77, 76*f*
y enfermedad, 77
escisión de C3, 75-76
funciones, 76, 76*f*
proteínas reguladoras, 76-77
superación por los microbios, 356
endocrino, 749
corteza suprarrenal, 784
enfermedades, 749-750
glándulas paratiroideas, 769-771
hiperpituitarismo, 750-754
hipófisis, 750-755
hipopituitarismo, 754
médula suprarrenal, 791-792
páncreas endocrino, 772-783
síndromes
hipofisarios posteriores, 754-755
de neoplasia endocrina múltiple, 794
tiroides, 755
tumores neuroendocrinos pancreáticos, 778-779
fibrinolítico, en la cascada de la coagulación, 106*f*
hematolinfoide, naturaleza dispersa, 441
hematopoyético
enfermedades que afectan, 441
lesiones por radiación, 322-323, 322*f*, 322*t*
inmunitario, 121-122
componentes, 123-124
evasión de microbios, 355-357, 356*f*, 357*c*
innato, 134*c*
linfocitos, 124
linfoide, 441
cutáneo, 128
lesiones por radiación, 322-323, 322*f*, 322*t*
mucoso, 128
motor, 840
musculoesquelético, en la esclerosis sistémica, 160
nervioso, 177. *Véase también* Sistema nervioso central
enfermedades por priones, 869
infecciones, 862-864, 872*c*
por el VIH, 177
patrones de lesión, 850-851, 850*f*
tumores, 881
nervioso central (SNC)
alteraciones tóxicas y metabólicas adquiridas, 873
edema cerebral, 850-851, 851*f*, 852*c*
efectos de la cocaína, 315, 316*f*
enfermedades, 849
desmielinizantes, 871-872
metabólicas genéticas, 873
nutricionales que afectan, 873
entorno protector, 850
herniación, 851, 852*c*, 852*f*
hidrocefalia, 851, 851*f*, 852*c*
infecciones, 863, 863*t*
epidurales y subdurales, 862
por espiroquetas, 864-868
meningitis, 863, 863*t*
parenquimatosas, 864-868
por el VIH, 177
en el LES, 156
lesión cerebral perinatal, 861-862, 862*f*, 863*c*
malformaciones congénitas, 860-861, 862*c*
defectos del tubo neural, 860-861
deficiencias neurológicas, 860
de la fosa posterior, 861
incidencia, 860
medulares, 862-870
del prosencéfalo, 861
trastornos
metabólicos, 873
tóxicos, 873-874
traumatismo, 857-862, 862*c*
hematoma
epidural, 858, 859*f*, 859*t*
subdural, 858-860, 859*f*, 859*t*, 860*c*
lesión
parenquimatosa, 857-858, 858*f*
vascular traumática, 858-860, 859*f*, 859*t*
tumores, 881-887
de células germinales, 885
gliomas, 881
linfoma primario del SNC, 884-885, 885*c*
meningiomas, 885
metastásicos, 885-886, 886*f*
neoplasias embrionarias (primitivas), 884
neuronales, 883-884
síndromes de tumores familiares, 886-887
neuromuscular, nervios periféricos, 835
renina-angiotensina, en la regulación de la presión arterial, 365
Sitios privilegiados a nivel inmunitario, antígenos localizados, 145
Sjögren, síndrome, 157, 159*c*
aumento de tamaño de las glándulas salivales, 158, 159*f*
autoanticuerpos, 151*t*
características, 158
clínicas, 158
causas, 158
y enfermedad celíaca, 613
morfología, 158*c*, 159*f*
patogenia, 157
SMAD, moléculas, 213
Smog, efectos para la salud, 302, 304*c*
SNC. *Véase* Sistema nervioso central
SNP. *Véase* Polimorfismos de un solo nucleótido
«Sopladores rosados», 501
SPINK1, 679
Staphylococcus aureus
en la mama femenina, 737
neumonía, 521
Stein-Leventhal, síndrome, 727
Stevens-Johnson, síndrome, 892
Streptococcus pneumoniae, 520-521
Strongyloides, 619-620
Superantígenos
altas concentraciones de citocinas liberados, 118
bacterianos, 354-355
Superóxido dismutasa (SOD), 43-44
Suprarrenalitis autoinmunitaria, 792*f*, 793, 795
Supresor de tumores PTEN, en el efecto Warburg, 216
Surfactante, en el recién nacido, 278
Sustancias
que alteran el sistema endocrino, exposición, 307
químicas, 304*c*
activación metabólica, 301-302
efectos potenciales para la salud, 301
toxicología, 301-302
Sydenham, corea, 426

T

Tabaco. *Véase también* Tabaquismo
y cáncer de la cavidad oral, 586-587
efectos para la salud, 308-310, 310*c*
mortalidad, 308, 308*f*
Tabaquismo. *Véase también* Tabaco
en la ateroesclerosis, 371
y consumo de alcohol, 309*f*
en la crónica bronquitis, 502
efectos adversos, 308, 308*f*
enfermedades causadas, 309-310
materno, 310
neumopatías intersticiales, 515
pasivo, 538
en la patogenia del carcinoma de pulmón, 538-539
y riesgo de cáncer, 198
Tabes dorsal, 868
Takayasu, arteritis, 385-386
características clínicas, 386
definición, 385
morfología, 386*c*, 386*f*
Talasemia, 447-450, 453
causa, 447
clasificación, 447-448, 448*t*
curso clínico, 449-450
morfología, 448*c*-449*c*
patogenia, 447-448, 448*t*
α-talasemia, 448-450, 448*t*
β-talasemia, 448-450, 448*t*, 449*f*
Talidomida, malformaciones, 275-276
Taponamiento cardíaco, 436-437
Tapones de moco, en el asma, 505
Taquicardia, 419-420. *Véase también* Arritmias
Tau, proteína, en el desarrollo de EA, 875, 876*f*, 877
Tax, proteína, 231-232, 232*c*
Tay-Sachs, enfermedad, 256-257, 257*t*, 258*f*, 260, 872
cambios patológicos, 257, 258*f*
células ganglionares, 258*f*
epidemiología, 256-257
proteínas mal plegadas, 46*t*
variante aguda del lactante, 257
TCA. *Véase* Ácidos tricarboxílicos, ciclo
Técnica(s)
moleculares, en el diagnóstico del cáncer, 238-239, 239*f*
de tinción con Giemsa (bandeo G), 262
de trasplante cardíaco, 439
Tecnología(s)
de secuenciación, 291-292
masiva, 296*f*
pangenómica, 240
de Sanger, 294
de supresión, 4-5
Tejido(s)
adiposo, 336
conjuntivo. *Véase* Tumores de tejidos blandos
de granulación
en la cicatrización de las heridas, 90, 90*f*
morfología, 92*c*, 92*f*
linfoide(s), 128-129, 134*c*
asociado a la mucosa (MALT), 235, 350, 605
citocinas, 129-130
órganos linfoides periféricos, 129, 129*t*
Telangiectasias
en araña, 392
capilares, 855-856
hemorrágicas hereditarias, 392
uso del término, 392
Telomerasa, 54-55, 55*f*
Telomeropatías
defectos en la homeostasis de las proteínas, 55
inflamación persistente, 56
vías de transmisión de señales, 56
Telómeros, 2, 54-55, 55*f*
Telorrea, en las enfermedades de la mama, 737
Temblor/ataxia del cromosoma X frágil, 271*c*
características, 270-271
permutaciones, 270
Terapia transfusional
complicaciones, 492-493
complicaciones infecciosas, 493
reacciones
alérgicas a los hemoderivados, 492-493
hemolíticas a los hemoderivados, 493
y LPART, 493
Teratógenos, 277
Teratoma(s), 694*t*
origen, 191
de ovario, 730
características clínicas, 731
especializado, 730
inmaduro maligno, 730
quístico benigno (maduro), 730, 731*f*
sacrococcígeo, 285-286, 286*f*
testicular, 695-696, 696*f*
con transformación maligna, 696
Terminología médica, 191. *Véase también* Nomenclatura
Termogenina (o UCP-1), 15
Testículo(s), 692-697
atrofia, 692-693
criptorquidia, 692-693
lesiones inflamatorias, 693
neoplasias, 693-697, 694*t*, 697*c*
trastornos vasculares, 693
Tetraciclinas, reacciones adversas, 312, 312*f*, 317*c*
Tetracloruro de carbono (CCl_4), 33-34
Tiempo de protrombina (TP), 104, 487
Tifus epidémico, 343-344
Timoma
clasificación, 493
morfología, 493*c*
Tinción
con ácido peryódico de Schiff (PAS), 895
con hematoxilina-eosina (H-E), 849, 850*f*
Tiroides
adenomas, 763-764
características clínicas, 763-764
morfología, 763*c*, 764*f*
patogenia, 756*f*, 763
anatomía, 755
bocio, 762-763
carcinomas, 762, 764-768
anaplásicos, 765, 768
características clínicas, 768
morfología, 767*c*
factores medioambientales, 765-766
foliculares, 764, 768
características clínicas, 767-768
incidencia, 767
morfología, 767*c*, 767*f*
genética, 765
medulares, 765, 768-769
características clínicas, 769-772
morfología, 768*c*, 768*f*-769*f*
papilares, 764, 765*f*, 766, 768
características clínicas, 766-767
diagnóstico, 765
morfología, 765*c*-766*c*, 766*f*
variante folicular encapsulada, 766
patogenia, 764-765
subtipos, 763
enfermedad(es), 755
de Graves, 760

booksmedicos.org

hipertiroidismo, 755-768
hipotiroidismo, 756-757
lingual, 755
neoplasias, 763-768, 768*c*
trastornos autoinmunitarios, 761
Tiroiditis, 757-758, 760*c*
y enfermedad celíaca, 613
linfocítica
subaguda, 760
crónica de Hashimoto, 758-761
de Riedel, 760
silente, 760
subaguda granulomatosa, 759
características clínicas, 760
morfología, 760*c*
Tirosina cinasas receptoras (RTK), 18
Tirotoxicosis
causas, 756, 757*t*
diagnóstico, 757
manifestaciones clínicas, 756, 757*f*
transitoria, 758
uso del término, 755-756
Tirotropina, 755
Tiroxina, 749
Tofos, en la artritis gotosa, 824, 825*f*
Tolerancia inmunitaria, 143-144, 149*c*-150*c*
mecanismos, 146*f*
tolerancia
central, 145, 146*f*
periférica, 145-162
Toma de decisiones terapéuticas, en el diagnóstico de cáncer, 239, 239*f*
Tomografía por emisión de positrones (PET), 214
Tono vascular, regulación, 365, 366*f*
TORCH, síndrome (toxoplasmosis, rubéola, CMV, herpes simple), 277, 732, 862
Tormenta tiroidea, 757
Torsión testicular, 693
Tos, en la bronquitis crónica, 502
Toxemia del embarazo, 735
Toxicidad
por cadmio, 306
por plomo, dianas anatómicas, 305
Toxicología, definición, 301
Toxinas
de acción directa, 45
latentes, 45
lesión celular causada, 32, 45
Toxinas A-B, en la infección bacteriana, 354
Toxoplasmosis cerebral, 868, 868*c*, 869*f*
TP53
células, mutación, 321
mutaciones, 724, 725*f*
TP53, gen (supresor de tumores), 211-212, 212*c*, 212*f*
en el cáncer pancreático, 687-688
en el control de la carcinogenia, 211-212
y lesión del ADN, 211
transformación neoplásica apoyada, 211
Tracto genital, salida de microbios, 352
Trampas extracelulares de los neutrófilos (TEN), 69, 69*f*
«Trancazo» *(bend)*, 114
Transcitosis, 10, 10*f*
en la inflamación aguda, 62
vacuolar, 363
Transferrina, 11
Transformación
maligna, riesgo, 199
mesénquima-epitelio (TEM), en la morfogenia renal, 290
Transición
epitelio-mesénquima (TEM), 223
G_1/S, en RB, 209-210, 210*f*
Translocación de cromosomas, 263, 264*f*
Transmisión de señales, 16, 749
autocrinas, 16
por factores de crecimiento, en el efecto Warburg, 215, 215*f*
Notch, en la angiogenia, 91
paracrinas, 16
por RAS, en el efecto Warburg, 215
sinápticas, 16
Transposición
de grandes arterias, 406*f*, 407
características clínicas, 407
CIV, 407
frecuencia, 403*t*
de grandes vasos, 406, 406*f*
Transposones, 2
Trasplante(s). *Véase también* Aloinjertos
cardíaco, 439
principales complicaciones, 439
supervivencia, 439
de células madre hematopoyéticas (CMH), 162-163, 168*c*
y enfermedad del injerto contra el huésped, 163-165
e inmunodeficiencias, 165-166
pulmonar, sarcoidosis, 513
reconocimiento y rechazo, 168*c*
respuestas inmunitarias, 130
Trastorno(s)
ampollosos, 895-899, 899*c*
dermatitis herpetiforme, 898-899
diagnóstico, 895, 897*f*
pénfigo, 895-896
penfigoide ampolloso, 896-898
de la circulación hepática, 666-667, 666*f*, 668*c*
congestión pasiva y necrosis centrolobulillar, 667, 668*f*
obstrucción del flujo de salida de la vena hepática, 667
trastorno del flujo
hepático, 666-667
afectación de la arteria hepática, 666
obstrucción y trombosis de la vena porta, 666-667
a través del hígado, 667
citogenéticos, 262-268
con afectación
de los autosomas, 264-266, 265*f*, 267*c*
síndrome por deleción 22q11.2, 266, 293*f*
trisomía 21, 264-266, 265*f*
de los cromosomas sexuales, 267-268
Klinefelter, síndrome, 267
Turner, síndrome, 267-268, 268*f*
alteraciones
estructurales, 263-264, 264*f*
numéricas, 262-263
trastornos cromosómicos, 264
de la coagulación, 491
deficiencias del complejo de factor VIII-factor de von Willebrand, 491
enfermedad de von Willebrand, 491
hemofilia A: deficiencia de factor VIII, 491
hemofilia B: deficiencia de factor IX, 491
cognitivos, en el desarrollo de la EA, 875
cromosómicos, características generales, 264
de los eritrocitos, 441-459
genéticos. *Véase también* Trastornos mendelianos
categorías, 244-245
enfermedades multigénicas complejas, 261-262
hemorrágicos, 441, 486-488, 491*c*. *Véase también* Hemorragia
coagulación intravascular diseminada, 486-487
etiología, 485
trastornos de la coagulación, 491
trombocitopenia, 489
hereditarios, 243-244
autosómicos
dominantes, 246-247, 247*c*
recesivos, 246, 247*c*
de los leucocitos, 441, 459-485
no neoplásicas, 459-463
leucocitosis reactiva, 460-461
leucopenia, 459-460
linfoadenitis reactiva, 461-463
proliferaciones neoplásicas, 465
clasificación, 463
neoplasias
histiocíticas, 486-488
linfoides, 465-467
mieloides, 479
ligados al cromosoma X, 246-247, 247*c*
mediados
por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II), 135, 135*t*. *Véase también* Reacciones de hipersensibilidad
por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III), 135, 135*t*
mendelianos, 245-261
análisis
de ligamiento, 295-296
por PCR, 294-295, 295*f*
comparados con los trastornos multifactoriales, 262
diagnóstico molecular, 291-296
con FISH, 292-293, 293*f*
mediante hibridación genómica basada en matrices, 293, 294*f*
mutaciones en genes codificadas
por enzimas
enfermedades por depósito lisosómico, 255-260, 256*f*, 257*t*, 260*c*
fenilcetonuria, 254-255, 255*c*, 255*f*
galactosemia, 255, 255*c*
glucogenosis, 260, 261*c*, 261*t*, 262*f*
regulación del ciclo celular, 261
por proteínas estructurales
Ehlers-Danlos, síndrome, 248, 248*c*
Marfan, síndrome, 247-248, 247*c*-248*c*
por proteínas receptoras o canales
fibrosis quística, 250-254, 251*f*-253*f*, 252*c*-254*c*
hipercolesterolemia familiar, 248-250, 249*f*-250*f*, 250*c*
patrones
de herencia, 245*t*
de transmisión, trastornos
de herencia autosómica dominante/recesiva, 246-247, 247*c*
ligados al cromosoma X, 246-247, 247*c*
prevalencia, 245*t*
secuenciación pangenómica, 296
monogénicos, con patrones de herencia atípicos, 269-272
alteraciones de las regiones improntadas, 271-272
mutaciones
en genes mitocondriales, 271
en tripletes, 269-271, 270*f*-271*f*
multifactoriales, 261-262
multigénicos complejos, 261-262
análisis
de ligamiento, 295-296
por PCR, 294-295, 295*f*
diagnóstico molecular, 291-296
en la secuenciación pangenómica, 296
neurocognitivo asociado al VIH (HAND), 868
poligénicos, 261-262
predisponentes, en la epidemiología del cáncer, 199, 199*t*
del ritmo, 419-420
de la unión neuromuscular, 839, 839*c*-840*c*
infecciones por bacterias productoras de exotoxinas, 839
miastenia grave, 839
síndrome(s)
de Eaton-Lambert, 839
miasténicos congénitos, 839
Trasudados (derrames)
definición, 60
formación, 61*f*
en la insuficiencia cardíaca derecha, 403
Tratamiento(s)
antibiótico de la endocarditis infecciosa, 427-428
antirretroviral de gran actividad (TARGA), 868
hormonal
de la menopausia (THM), reacción adversa, 313-314
sustitutivo (THS), 317*c*
dirigidos, 239-241, 240*f*
Traumatismo
craneal, 857. *Véanse también* Encéfalo; Sistema nervioso central
mecánico, 317. *Véase también* Traumatismo craneal
Trematodos, 345
Trichinella spiralis, larvas, 346*f*
Trichomonas vaginalis, 716
Tricomoniasis, 705*t*, 711
Trisomía 13 (síndrome de Patau)
características clínicas, 265*f*
cariotipo, 265*f*
Trisomía 18 (síndrome de Edwards)
características clínicas, 265*f*
cariotipo, 265*f*
Trisomía 21 (síndrome de Down)
características, 264-266
clínicas, 265*f*
diagnósticas, 265*f*, 266
cariotipo, 265*f*
diagnóstico prenatal, 266
longevidad de los afectados, 266
Trisomías, 262-263
Trombina
actividades enzimáticas, 105
en la hemostasia, 105, 105*f*
en la lesión glomerular, 554
Trombo mural, tras un IM, 418, 418*f*
Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)
características, 389
clínicas, 389
morfología, 389*c*, 389*f*
Trombocitopenia, 485, 489
causada por radiación, 322-323
causas principales, 488, 488*t*
en la hipersensibilidad de tipo II, 139, 140*f*
inducida
por fármacos, 488
por heparina, 489-490
microangiopatías trombóticas, 490
púrpura trombocitopénica inmunitaria, 489-490
Tromboflebitis, 391
Trombomodulina, 108
Trombo(s)
ante mórtem frente a post mórtem, 110
arteriales, 110
morfología, 110
murales, 110-111, 110*f*
en las válvulas cardíacas, 110
venosos, 110
Trombosis, 97, 101-112
alteraciones que produce, 107-111, 107*f*
arterial y cardíaca, 111
características clínicas, 111
CID, 112
definición, 101
desarrollo del trombo, 111*c*
en la drepanocitosis, 446
evolución del trombo, 110-111
homocisteína, 109
lesión endotelial, 107-108, 107*f*
con alteraciones del flujo, 107*f*, 108
hipercoagulabilidad, 108-109, 108*t*
en la policitemia vera, 482
riesgo, 109
síndrome TIH, 109
de la vena suprahepática, 667, 667*f*
venosa, 111
profunda (TVP)
características clínicas, 111
embolia pulmonar, 391
etiología, 391
extremidad inferior, 108*t*, 111
mutación Leiden, 108-109
trombos fragmentos, 112
Tropismo, 341-342
Trousseau, síndrome, 391, 688
Tubérculo, inflamación granulomatosa, 85
Tuberculosis (TB), 341, 526-532, 531*c*-532*c*
definición, 531-532
diagnóstico, 531
epidemiología, 526-528
etiología, 526
infección frente a enfermedad, 526
inflamación granulomatosa, 85, 86*t*
morfología, 528*c*, 528*f*-529*f*
mortalidad, 525-526
patogenia, 526-528, 527*f*
patrones, 530, 531*f*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tuberculosis (TB) *(cont.)*
pobreza, 526
primaria, 528
prostática, 697-698
de pulmón, 36-37, 37*f*
reactivación, 528-531
secundaria, 528-531
características clínicas, 530-531
intestinal, 530
linfoadenitis, 530
localización, 529
miliar, 530, 530*f*-531*f*
morfología, 529*c*-530*c*, 530*f*-531*f*
necrosis caseosa, 529-530, 530*f*-531*f*
de órganos aislados, 530
en pacientes positivos para el VIH, 529
silicosis, 511
suplementos de vitamina D, 331-332
testicular, 693
Tubo digestivo
en el alcoholismo crónico, 311
defensas normales, 350
enfermedades, 583
en la exposición al plomo, 304*f*, 305
infección(es), 350
fúngicas, 350
microbiana, 349-350, 349*t*
parasitarias, 350
Túbulos, en el LES, 154-156
Tumor(es). *Véanse también tumores específicos*
análisis molecular global, 239-241, 240*f*
benignos, 190
características diferenciadoras, 191-196
diferenciación y anaplasia, 192-194, 193*f*-194*f*
invasión local, 194-195, 194*f*
metástasis, 195-196
carcinoides, 543-544, 605. *Véase también* Tumores neuroendocrinos
atípicos, 543-544
clasificación, 543
morfología, 543*c*-544*c*, 543*f*
signos y síntomas, 544
cardíacos
efectos de neoplasias no cardíacas, 438-439, 438*t*, 439*f*
neoplasias primarias, 437-438
de células
germinales
características clínicas, 696-697
clasificación, 693-694, 694*t*
del encéfalo, 885
marcadores tumorales secretados, 694*t*, 697
morfología, 694
de los ovarios, 730, 731*t*
patogenia molecular, 693
tratamiento, 697
gigantes, 813-814
curso clínico, 814
morfología, 814*c*, 814*f*
patogenia, 813
tenosinovial, 826-827
curso clínico, 827
morfología, 827*c*, 827*f*
patogenia, 827
variantes clínicas, 826
de los islotes, 778-779
componentes, 190
de los cordones sexuales-estroma, 693
desmoide, 829
diferenciación entre benignos y malignos, 196, 196*c*, 197*f*
espermatocíticos, 694
del estroma
gastrointestinal (GIST), 606
características clínicas, 607
morfología, 607*c*
patogenia, 606-607
de la mama femenina, 738, 738*c*, 738*f*
glómicos (glomangiomas), 394
irrigación, 220, 220*c*
de laringe, 546-547
carcinoma de laringe, 546-547, 547*f*
lesiones no malignas, 546
de linfocitos B, 464*f*, 465
de linfocitos T, 464*f*, 465
linfoides, reordenamientos génicos, 202
malignos, 190
y enfermedad celíaca, 613
inestabilidad genómica como posibilitador, 226, 227*c*-228*c*
inflamación promotora de tumores como posibilitador, 228
nomenclatura, 190-191
tamaño como característica correlacionada con el riesgo, 628-629
mixtos, 191, 191*f*
mucinosos de ovario, 729, 729*c*, 730*f*
neuroectodérmico primitivo (PNET), 812-813
neuroendocrinos
características clínicas, 606
factores pronósticos, 606
morfología, 606*c*, 606*f*
pancreáticos (PanNET), 778-779
gastrinomas, 784
insulinomas, 782-783
secuenciación genómica, 785
del tubo digestivo, 605
neuroepitelial disembrioplásico, 884
neuronales, 883-884
nomenclatura, 192*t*
odontogénicos, 590
pardo, 803, 803*f*
pulmonares, 537-544
carcinomas, 537-543
tumores carcinoides, 543-544
respuestas inmunitarias, 130
del saco vitelino, 694*t*, 695, 695*f*
serosos de ovario, 728
morfología, 728*c*-729*c*, 729*f*
pronóstico, 729
tipos, 728
de tejidos blandos, 827-832, 832*c*
alteraciones cromosómicas, 827-828
clasificación, 828
de origen incierto, 831-832
sarcoma
pleomorfo indiferenciado, 831-832
sinovial, 831
patogenia, 827-828
de tejido adiposo
lipoma, 828
liposarcoma, 828
tumores de músculo
esquelético, 830
liso, 830-831
tumores fibrosos, 828-829
fascitis nodular, 828
fibromatosis
profunda, 829
superficial, 828-829
tumor desmoide, 829
trofoblástico del lecho placentario, 735
de la vaina nerviosa periférica, 846-847, 847*c*
malignos, 846-847
neurofibromas, 846
schwannomas, 846
Turcot, síndrome, 629-630
Turner, síndrome, 269, 283
características clínicas, 267-268, 268*f*
cariotipo, 267-268, 268*f*
cromosomas, 268
patogenia molecular, 268

U
Úlcera(s)
aftosas, 584, 584*f*, 623
calenturas, 584, 584*f*
en la enfermedad de Crohn, 623
arteriales, 93, 94*f*
definición, 79
diabéticas, 93, 94*f*
gástricas
causa, 601-602
y uso de AINE, 602*f*
localización, 79
morfología, 80*f*
por presión, 93, 94*f*
venosas de las piernas, 93, 94*f*
Unidad
motora, miofibrillas, 840
multicelular ósea o básica (UMB), 799
Unión(es)
de anclaje (desmosomas), en interacciones intercelulares, 12
celulares, tipos, 12
comunicantes (uniones en hendidura), en interacciones intercelulares, 12
estrechas, en las interacciones intercelulares, 12
de extremos no homólogos (HNEJ), 6, 6*f*
en hendidura, en las interacciones intercelulares, 12
oclusivas (uniones estrechas), en las interacciones intercelulares, 12
ureteropélvica (UUP), obstrucción, 702
UPR. *Véase* Respuesta a las proteínas no plegadas
Uranio, y carcinoma de pulmón, 539
Urato monosódico (MSU), cristales, en la gota, 823-824
Uremia, 549-550
lesión gástrica, 599
con pericarditis, 436-437
Uréter masculino, 702
fibrosis retroperitoneal, 702
tumores malignos primarios, 702
Uretritis no gonocócica, 703*f*, 709-710
Urobilinógenos, 659-660
Urolitiasis, 576-578
Urticaria («habones»)
características, 890
clínicas, 890
histológicas, 890
patogenia, 890
Útero
adaptación celular, 48, 48*f*
lesiones proliferativas, 723-726
trastornos
adenomiosis, 721
carcinoma endometrial, 723-724
endometriosis, 721-722
endometritis, 721
hemorragia uterina anormal, 722-723, 722*t*
hiperplasia endometrial, 723
leiomioma, 725-726
leiomiosarcoma, 726
pólipos endometriales, 724-725

V
Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH), 198, 719
Vacunación, 133
Vagina
malformaciones congénitas, 716
neoplasias malignas
adenocarcinoma de células claras, 716
carcinoma epidermoide, 716
sarcoma botrioideo, 717
Vaginitis
candidiásica, 535, 716
características, 716
Válvula aórtica bicúspide, malformación, 423, 423*f*
Valvulopatía reumática, 425-427
aguda y crónica, 426*f*
características clínicas, 425-427
morfología, 425*c*
patogenia, 425
como problema de salud pública, 425
pronóstico a largo plazo, 426-427
Variación(es)
antigénica, de los microbios, 355, 356*t*
en el número de copias (VNC), 2-3
Varices esofágicas
características clínicas, 591
desarrollo, 591
morfología, 591*c*, 592*f*
patogenia, 591
Vasculitis, 139*t*, 141
aguda, 141
por anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), 384
definición, 390*c*
formas, 383*f*, 383*t*
frecuentes, 383*f*
por hipersensibilidad, 387-388
a fármacos, 384
infecciosa, 389-390
en el LES, 154
leucocitoclástica, 387-388
manifestaciones clínicas, 382
no infecciosa, 382-389
anticuerpos
anticitoplasma de los neutrófilos, 384
frente a las células endoteliales, 384
arteritis
de células gigantes (temporal), 384-385, 385*f*
de Takayasu, 385-386
Churg-Strauss, síndrome, 389
granulomatosis con polivasculitis, 388-389
Kawasaki, enfermedad, 387
panarteritis nudosa, 386-387
polivasculitis microscópica, 387-388
tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), 389
vasculitis por inmunocomplejos, 382-384
panarteritis nudosa, 161-162
reumatoide, 389
sistémicas, 609
Vasoconstricción, 362
Vasodilatación
control, 362
en la inflamación aguda, 60
Vasoespasmo de los vasos miocárdicos, 390
Vasos
linfáticos, trastornos primarios, 391
linfangitis, 391
linfoedema, 391
sanguíneos
aneurismas y disecciones, 378-382
arterioesclerosis, 369
ateroesclerosis, 369-378, 370*f*
capas concéntricas, 361-362, 362*f*
enfermedad hipertensiva vascular, 366-367, 367*t*, 368*c*, 368*f*
estructura y función, 361-364, 364*c*
células
endoteliales, 363-364, 363*f*, 363*t*
musculares lisas vasculares, 364
organización vascular, 362-363
en la inflamación aguda, 60-62, 60*c*
malformaciones congénitas, 364
patología de la intervención vascular, 397
endoprótesis endovascular, 397, 397*f*
sustitución vascular, 397
regulación de la presión arterial, 364-365, 365*c*, 365*f*
respuesta de la pared vascular a la lesión, 368-369, 369*f*
trastornos por hiperreactividad de los vasos, 390
fenómeno de Raynaud, 390
vasoespasmo de los vasos miocárdicos, 390
tumores, 391-396, 392*t*
de grado intermedio
hemangioendoteliomas, 395-396
sarcoma de Kaposi, 394-395
malignos, 396, 396*f*
vasculares, 396*c*
vasculitis, 382-390
venas, 390-391
flebotrombosis, 391
tromboflebitis, 391
venas varicosas, 390
Vegetaciones, 110
VEGF. *Véase* Factor de crecimiento endotelial vascular

booksmedicos.org

Vejiga urinaria masculina
  carcinoma urotelial
    lesiones precursoras, 703, 703*f*-704*f*
    morfología, 703*c*
    patogenia, 702-703
  neoplasias, 702-704
    características clínicas, 704
    tratamiento, 704
    tumor urotelial papilar, 703, 703*f*-704*f*, 703*t*
  trastornos no neoplásicos, 702
Velocidad de sedimentación globular (VSG), 86-87
Venas
  estructura y función, 362-363
  síndrome de la vena cava
    inferior, 391
    superior, 391
  tumores benignos
    ectasias vasculares, 392
    hemangiomas, 392-393
  varicosas, 390
    características clínicas, 390
    hemorroides, 390-391
    varices esofágicas, 390-391
Veneno, definición, 301-302
Verruga(s), 895
  morfología, 895*c*, 896*f*
  patogenia, 895
  plana, 895
  venéreas, 712, 895
Vesícula(s)
  biliar
    carcinoma, 675
      características clínicas, 675
      morfología, 675*c*, 676*f*
    colecistitis, 674-675
    empiema, 674
  definición, 890*t*
  endosómicas, regulación, 7
  revestidas por clatrina, 10-11
Vía(s)
  de APC-β-catenina, 213, 213*c*-214*c*
  APC/β-catenina, en la secuencia del adenoma-carcinoma, 631-632, 631*f*
  extrínseca, en la apoptosis, 217*f*
  del factor
    de crecimiento transformador β (TGF-β), 213, 213*c*-214*c*
    nuclear kB (NF-kB), en los hepatocitos, 234
  Hedgehog, 884
  de la inestabilidad de microsatélites, en la secuencia adenoma-carcinoma, 632, 632*f*
  del interferón, alteración por los microbios, 356-357
  intrínseca, en la apoptosis, 217*f*
  respiratoria(s)
    normal frente a asmática, 504*f*, 505*c*. *Véase también* Aparato respiratorio
    altas
      infecciones agudas, 545-546
        crup, 546
        faringitis, 545
        laringitis aguda, 545-546
        «resfriado común», 545
        supraglotitis bacteriana, 545
      lesiones
        carcinoma nasofaríngeo, 546
        tumores laríngeos, 546-547
        ulcerosas, 388
  de transmisión de señal(es)
    de RAS-MAP cinasa, mutaciones, 288
    WNT, 213, 214*f*, 882
  urinaria masculina
    uréter, 701-702
    uretra, 701-702
    vejiga, 701-702
  urogenital, infección microbiana, 349*t*, 351. *Véanse también* Aparato genital femenino; Aparato genital masculino
Vibrio cholerae, 349-350
Vigilancia inmunitaria
Vimentina, del citoesqueleto, 11
Virchow, tríada, 107, 107*f*
Viremia, en la progresión de la enfermedad por el VIH, 179
Virus, 341-342, 342*f*
  ADN del papiloma humano (VPH), prueba, 718-719
  características, 342*t*
  chikungunya, 348
  cuerpos de inclusión, 341-342, 342*f*
  de la gripe H5, 348
  de la hepatitis A (VHA), 642-643, 643*t*
    anticuerpo IgM, 643, 643*f*
    características, 643
    detección, 643
    incidencia, 642
  de la hepatitis B (VHB), 640, 642-645, 643*t*
    y hepatocarcinogenia, 670
    y hepatocarcinoma, 234, 235*c*
    manifestaciones clínicas, 342, 343*t*
    período de incubación, 644
    y supresores tumorales, 212
    transmisión, 644
  de la hepatitis C (VHC), 640, 642, 643*t*, 645-647
    ciclo vital, 646*f*
    y hepatocarcinogenia, 670
    y hepatocarcinoma, 234, 235*c*
    y hepatopatía en alcohólicos, 654
    e incidencia de CHC, 669
    propiedades, 646
    transmisión, 645-646
  de la hepatitis D (VHD), 642, 643*t*, 647
  de la hepatitis E (VHE), 643*t*, 647-648
  de las hepatitis, 643*t*
  del herpes
    cerebral, 866-867, 866*f*, 866*c*
    en la esofagitis, 593, 593*f*
    humano 8 (VHH8), 181, 394-395
    infección genital
      diagnóstico de laboratorio, 712
      transmisión, 711
    simple (VHS), 712*c*
      genital, 705*t*, 711-712
        características clínicas, 711-712
        morfología, 711*c*
      infecciones de la cavidad oral, 584-585, 593*f*
      vulvitis causada, 713
    zóster, manifestaciones clínicas, 342, 343*t*
  de la inmunodeficiencia humana (VIH), 173, 867
    ciclo vital, 174-177, 178*f*
      infección de las células, 174-175, 178*f*
      replicación vital, 175
    y hepatitis crónica viral, 648
    propiedades, 173
      estructura, 173-182, 176*f*
      formas, 174
  de la leucemia de linfocitos T humanos de tipo 1 (HTLV-1), 231-232, 232*c*
  del Nilo occidental, 348
    infección, 867
  del papiloma humano (VPH), 210, 211*c*
    alto riesgo, 232-233
    manifestaciones clínicas, 342, 343*t*
    potencial oncogénico, 232, 232*f*
    tipos, 232
    verrugas causadas, 895
    vulvitis causadas, 713
    y proteína E6, 232, 232*f*
    y proteína E7, 232, 232*f*
  de la rabia, en el SNC, 867
  reacción citopático-citoproliferativa, 358
  del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), 347-348
  transmisión célula a célula, 351
  tumores inducidos, 180
  de la varicela-zóster (VVZ), 867
  de la viruela, como agente de terrorismo, 348
Virus JC, en el sida, 180
Vitamina A, 327-329
  aporte dietético recomendado, 327
  estados de deficiencia, 328-329
  fuentes dietéticas, 327
  funciones, 327-328, 333*t*
  metabolismo, 327, 327*f*
  y resistencia a las infecciones, 328
  síndrome por deficiencia, 333*t*
  toxicidad, 329
Vitamina B_1 (tiamina)
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Vitamina B_2 (riboflavina)
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Vitamina B_6 (piridoxina)
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Vitamina B_{12} (cobalamina), funciones, 333*t*
Vitamina C (ácido ascórbicos), 332, 338
  deficiencia, 332, 332*f*, 333*t*, 485
  funciones, 332, 333*t*
  propiedades antioxidantes, 332
  toxicidad, 332
Vitamina D, 329-332
  en el desarrollo del hueso, 799
  efectos
    no esqueléticos, 331-332
    sobre el hueso, 330
  estados de deficiencia, 330-332
  forma activa, 329-330
  fuente, 329
  funciones, 329-330, 333*t*
  metabolismo, 329, 330*f*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
  toxicidad, 332
Vitamina E, 338
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Vitamina K
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Vitaminas, 334*c*
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*
Volumen
  corpuscular medio (VCM), 442, 443*t*
  espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), 501
  de sangre, regulación, 365, 366*f*
von Gierke, enfermedad, 261, 261*t*
von Hippel-Lindau, enfermedad (VHL), 285, 393, 886-887
von Willebrand, enfermedad, 489-492
  diagnóstico, 490
  hallazgos clínicos, 490
  variedades comunes, 490
Vulva
  carcinoma epidermoide, 716*c*
  trastornos, 713
    epiteliales no neoplásicos, 714, 714*c*
    liquen
      escleroso, 714, 714*f*
      simple crónico, 714
    vulvitis, 713-714
  tumores
    carcinoma, 715
    condilomas, 714-715, 715*f*
    morfología, 715*c*
    Paget, enfermedad, extramamaria, 715-716, 716*f*
Vulvitis
  causas, 713
  complicaciones, 713-714

W
WAGR, síndrome, 289
Waldenström, macroglobulinemia, 474
Warburg, efecto, 15, 25, 42, 214
Waterhouse-Friderichsen, síndrome, 118, 487, 792, 792*f*
Wegener, granulomatosis, 519. *Véase también* Granulomatosis con polivasculitis
Weibel-Palade, cuerpos, 63, 490
Wernicke-Korsakoff, síndrome, 873
Whipple, enfermedad, 615*t*
Wickham, estrías, 893
Wilms, tumor, 291*c*, 580
  características, 289
  curso clínico, 291
  histología, 290, 291*f*
  morfología, 290, 291*f*
  mutación de TP53, 290
  no sindrómico, 290
  pediátrico, 289-291
  riesgo de desarrollo, 289
Wilson, enfermedad
  características clínicas, 658
  definición, 657-658
  morfología, 658*c*
Wiskott-Aldrich, síndrome, 171

X
Xenobióticos, 304*c*
  definición, 301-302
  metabolismo, 301-302, 301*f*-302*f*
Xerodermia pigmentaria, 227, 227*c*-228*c*
Xerostomía, 587-588
  complicaciones, 587-588
  definición, 587-588
  en el síndrome de Sjögren, 158
XIST, 4-5

Y
Yersinia, especies, 615*t*
Yoduro
  funciones, 333*t*
  síndrome por deficiencia, 333*t*

Z
Zahn, líneas, 110
Zollinger-Ellison, síndrome, 598, 602, 784

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org